Aus der Hals- Nasen- Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

ENZYMAKTIVITÄT IM NUCLEUS COCHLEARIS NACH ZERSTÖRUNG DER COCHLEA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Haack
aus Würzburg

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0085

Aus der Hals- Nasen- Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

ENZYMAKTIVITÄT IM NUCLEUS COCHLEARIS NACH ZERSTÖRUNG DER COCHLEA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Haack
aus Würzburg

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. E. Körber
1. Berichterstatter : Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Betz

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler · 74 TÜBINGEN · Neue Strasse 11

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung 1

II. Material und Methode 3

1. Narkose und Operation der Versuchstiere 3

2. Aufbereitung der entnommenen Gewebeproben 3

3. Funktion der Enzyme 6

4. Berechnung der Enzymaktivität (uMol / g min) 10

5. Statistik 11

6. Erläuterungen zu den Tabellen 12

III. Ergebnisse in Tabellen 14

1. Gesamtdaten 14

2. Gewichte der Nuclei cochleares 26

3. Mittelwerte der Enzymaktivitäten 27

4. Enzymaktivitätsänderungen gegenüber der Kontrollseite 28

5. Statistische Daten 29

IV. Diskussion der Ergebnisse 30

V. Zusammenfassung 46

VI. Literaturverzeichnis 47

I. Einleitung und Problemstellung

Wird ein peripherer Nerv oder eine Bahn des zentralen Nervensystems durchtrennt, so erleiden die geschädigten Axone und deren Ganglionzellen morphologische Veränderungen (Beresford, 10). Neurone, deren Fortsätze sich ganz im zentralen Nervensystem befinden, reagieren auf Axondurchtrennung mit einer retrograden Zellatrophie (Barron u. Mitarb., 8). Regenerationsprozesse führen zu keiner Wiederherstellung der Funktion (Schlote, 90). Im Gegensatz dazu können Neurone mit teils oder ganz außerhalb des ZNS befindlichen Axonen regenerieren. Nach einer initialen Chromatolyse wird verlorenes Axoplasma wiederhergestellt. Dies konnte mit der Nissl-Färbung nachgewiesen werden (Heimer, 46). Bei solchen Untersuchungen wurden auch chromatolytische Veränderungen in Nervenzellen nachgewiesen, die zwar keiner direkten Schädigung ausgesetzt waren, aber synaptische Verbindungen mit dem traumatisierten Nerven oder Nerventrakt hatten. Diesem Phänomen wurde der Begriff "transneuronale Degeneration" (Barron u. Mitarb., 5) zugeordnet. Andere Autoren (Cook u. Mitarb., 19; Goldby, 33; Kupfer u. Mitarb., 60) sprechen von "transneuronaler Atrophie", solange noch keine Chromatolyse zu beobachten ist. Sie bildet sich aus, wenn die zur Aufrechterhaltung und Funktion von Nervenstrukturen notwendige, immerwährende und ausreichende Stimulation abbricht.

Im Jahre 1913 wurde die transneuronale Atrophie zum erstenmal am Opticussystem nachgewiesen (Minkowski, 66). Die Entfernung eines Auges oder die Durchschneidung des Nervus opticus führte zu einer Atrophie der Zellen des zugehörigen Nucleus geniculatus lateralis (Barron u. Mitarb., 5). Altman (3) und Hydén (49) erklärten diese Atrophie als das Resultat eines reduzierten Proteinumsatzes. Die Geschwindigkeit der degenerativen Vorgänge ist von der Art, dem Alter und der postoperativen Überlebenszeit der Versuchstiere abhängig (Barron u. Mitarb., 8).

Die Degenerationserscheinungen im zentralen Nervensystem wurden mit histochemischen, licht- und elektronenmikroskopischen und histoautoradiographischen Methoden von Autoren wie Flumerfelt u. Mitarb. (26), Glees u. Mitarb. (32), David u. Mitarb. (21), Warr (98, 99) u. a. untersucht. Biochemische Untersuchungen erstreckten sich auf DNA- und RNA-Veränderungen.

Die Aufgabe der vorliegenden Dissertation war es, die bis jetzt noch nicht untersuchten enzymatischen Veränderungen im Zellstoffwechsel bei einer transneuronalen Atrophie am System Cochlea - Ganglion cochlearis - Nucleus cochlearis anterior und posterior biochemisch zu untersuchen. An den Versuchstieren wurde jeweils ein Innenohr zerstört, die kontralaterale Seite diente als Kontrolle. Einen Einblick in den Energiestoffwechsel und in synthetisierende Stoffwechselschritte erhielten wir durch die Auswahl der Enzyme.

II. Material und Methode

1. Narkose und Operation der Versuchstiere

An 68 männlichen Meerschweinchen (Cavia cobaya), im Alter von fünf bis sechs Wochen, operierten wir das linke Ohr. Die Gegenseite diente als Kontrolle. Zur Allgemeinanaesthesie erhielten die Tiere 5% Evipan-Na (Bayer). 1 ml/100 g Körpergewicht injizierten wir intraperitoneal (= 50 mg Evipan/kg). Zusätzlich wurde retroaurikulär eine Lokalanästhesie mit 1 ml 1%igem Xylocain gesetzt.

Der Eingriff zur Zerstörung der Cochlea wurde unter dem Operationsmikroskop (Zeiss OPMI I) durchgeführt. Die Bulla des Mittelohres erreichten wir durch einen 1-2 cm langen retroaurikulären Hautschnitt nach Trepanation des Schläfenbeines. Die Cochlea ließ sich mit feinen Häkchen zerstören, ohne das Mittelohr zu beschädigen. Die mit Einzelnähten verschlossene Hautwunde wurde mit einem antibioticahaltigen Spray gedeckt. Während der Operation und in der Zeit bis zur späteren Entnahme der Cochleariskerne starben 31 (= 46%) Tiere.

2. Aufbereitung der entnommenen Gewebeproben

Nach einer postoperativen Überlebenszeit von 56 bis 116 Tagen wurden die Meerschweinchen durch Dekapitation getötet. Die Tiere zeigten keine Mittelohrentzündung. Unter dem Operationsmikroskop wurde die hintere Schädeldecke abgehoben und der Hirnstamm durch Vorverlagerung des Kleinhirns dargestellt. Am Boden des vierten Ventrikels, der sich nach Abheben seiner durchsichtigen Rückwand, der membrana tectoria, weit öffnet, liegen seitlich, medial der Foramina Luschkae die glasstecknadelkopfgroßen Nuclei cochleares posteriores. Sie sind in Einzelfällen mit Choroidea locker überdeckt. Davor, etwas flacher und um den Eintrittspunkt des achten Hirnnerven gelagert, befinden sich die Nuclei cochleares anteriores (Rössner, 81; Pirsig, 72).

Die graugefärbten Kerne ließen sich selektiv von ihrer weißlichen Unterlage abheben. Ihr Frischgewicht wurde in einem kleinen, verschließbaren Kunststoffbecher (Eppendorf-Mikroteströhrchen) bestimmt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte im gleichen Gefäß, um Substanzverluste zu vermeiden. Wir homogenisierten (nach Potter, 74) in 0, 1 ml K-Na-PO_4-Extraktionspuffer (nach Sörensen) mit einem selbstgefertigten Homogenisator unter Eiswasserbadkühlung. Der zu analysierende Gewebeextrakt ergab sich als Überstand nach 20 minütigem Zentrifugieren bei ca. 45 ooo g (nach Hallmann (37), $g = r \frac{n}{1000} \times 11,18$; r = Schleuderradius in cm, n = U/min) bei 2^{o} C in der Vakuumzentrifuge Omicron HC-5U.

Zur Enzymaktivitätsbestimmung wurde die Hälfte des abpipettierten Zentrifugenüberstandes 1:11 mit Aqua bidest. verdünnt, die andere Hälfte, wegen der geringen Aktivität einzelner Enzyme unverdünnt belassen. Die zur Analyse bestimmten unverdünnten Lösungen hielten wir im Eiswasserbad. Wir folgten bei unseren Messungen den Richtlinien von Bergmeyer (11). Die Enzymaktivität war jeweils der begrenzende Faktor für die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit.

Die enzymatischen Teste wurden unter direkter Extinktionsregistrierung mit dem Eppendorfphotometer 1101 M bei 25^{o} Celsius ($\pm$ 0, 1^{o} C), 366 nm, Blende 7 x 12 mm und Küvetten mit d = 1 cm durchgeführt. Vor der Testung war für jedes Enzym mit Reinsubstanz eine Proportionalitätsmessung vorgenommen worden.

Folgende Enzyme wurden bestimmt (Abb. 1):

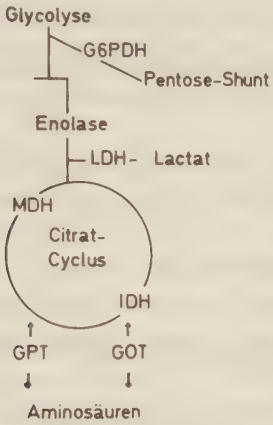

Abb. 1

G-6-PDH = (ZF) Glucose-6-phosphatdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 49)
Enolase = 2-Phosphoglycerathydrolyase (E. C. 4. 2. 1. 11)
LDH = Lactatdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 27)
MDH = Malatdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 37)
ICDH = Isocitratdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 42)
GOT = Glutamat-Oxalat-Transaminase (E. C. 2. 6. 1. 1.)
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E. C. 2. 6. 1. 2.)

Testsubstanzen und Abkürzungen im Text angeführter Verbindungen

ACh = Acetylcholin
AChE = Acetylcholinesterase
ADP = Adenosindiphosphat (Boehringer Mannh. Nr. 15014, MG 511, 2)
ATP = Adenosintriphosphat (Boehringer Mannh. Nr. 15028, MG 605, 2)
BTS = Brenztraubensäure (Boehringer Mannh. Nr. 15685, MG 110)
DNA = Desoxyribonucleinsäure
EDTA = Äthylendiamintetraacetat (Merck Nr. 8418, MG 372, 25)

GDH = Glycerin-1-phosphatdehydrogenase (Boehringer Mannh. Nr. 15135)

G-6-P = Glucose-6-phosphat (Boehringer Mannh. Nr. 15307, MG 304, 2

Imidazolpuffer = 3, 404 g Imidazol (Merck Nr. 4201, MG 68, 08 und 0, 986 g $MgSO_4$ (Riedel Nr. 31420, MG 246, 5) wurden in 230 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2n HCl auf pH 7, 0 eingestellt.

KCl = Kaliumchlorid (Merck Nr. 4936, MG 74, 26)

LDH = Lactatdehydrogenase (Boehringer Mannh. Nr. 15948, 13, 3 ug/ml)

MAO = Monoaminooxydase

$MgSO_4$ = Magnesiumsulfat (Merck Nr. 5886, MG 246, 49)

NADH = Nicotinamid-adenin-dinucleotid (reduziert) (Boehringer Mannh. Nr. 15142, MG 665, 4)

NADP = Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (oxyd.) (Boehringer Mannh. Nr. 15600 MG 743, 4)

NADPH = Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (reduziert) (Boehringer Mannh. Nr. 15502, MG 745, 4)

OES = Oxalessigsäure (Boehringer Mannh. Nr. 15188, MG 132, 1)

2-PGS = 2-Phosphoglycerinsäure (Boehringer Mannh. Nr. 15042, MG 321, 4)

PK = Pyruvatkinase (Boehringer Mannh. Nr. 15744, 13, 3 ug/ml)

RNA = Ribonucleinsäure

SDH = Succinodehydrogenase

Tra = (genannt: Trap-) Puffer, bestehend aus 200 mM Tra (Boehringer Mannh. Nr. 15325, MG 185) und 5 mM EDTA (Merck Nr. 8418, MG 372, 25). Die Substanzen wurden mit Aqua bidest. aufgelöst und mit 1n NaOH auf den pH = 7, 6 eingestellt.

c = mg Trockensubstanz pro ml Lösung

3. Funktion der Enzyme (nach Bergmeyer, 11 und Rauch, 79)

Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-PDH, E. C. 1. 1. 1. 49) katalysiert als Enzym des Pentosephosphatcyclus die H^+ übertragende Reaktion

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^+ \rightleftharpoons \text{Gluconat-6- P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Das Gleichgewicht liegt auf der Seite von Gluconat-6-Phosphat und NADPH. Als Maß für die Enzymaktivität dient die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH. Glucose-6-Phosphat ist bei + 4° C etwa vier Wochen haltbar. Es wurde deshalb mehrfach frisch angesetzt.

Als Einsatz wurde verwendet:

	Trap-Puffer	0,92 ml
	NADP (c = 6)	0,05 ml
	Extrakt, unverdünnt	0,02 ml
Starter:	Glucose-6-phosphat (c=60,8)	0,01 ml

Enolase (2 Phospho-D-glycerat-hydrolyase, E.C. 4.2.1.11) katalysiert folgenden Stoffwechsel-Schritt:

2-Phosphoglycerat $\rightleftharpoons$ Phosphoenolpyruvat + H_2O

Dieser Schritt wurde mittels folgenden Reaktionen getestet:

Phosphoenolpyruvat + ADP $\xrightarrow{PK}$ Pyruvat + ATP

Pyruvat + NADH + H^+ $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + NAD^+

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgte auf Grund der NADH-Abnahme. Folgender Testeinsatz wurde verwendet:

	Imidazolpuffer	0,88 ml
	NADH (c = 10)	0,02 ml
	KCl (c = 281)	0,02 ml
	ADP (c = 62)	0,01 ml
	$MgSO_4$ (c = 197)	0,01 ml
	LDH (13,3 ug/ml, 1:10 verd.)	0,02 ml
	PK (13,3 ug/ml, unverdünnt)	0,01 ml
	Extrakt (unverdünnt)	0,01 ml
Starter:	2-PGS (c = 18)	0,02 ml

Lactatdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 27) katalysiert die H^+ - übertragende Reaktion

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{L-Lactat} + NAD^+$$

Bei dem pH der Versuchsanordnung von 7, 6 liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite von Lactat und NAD^+. Aus der Geschwindigkeit der NADH-Abnahme wird die LDH-Aktivität berechnet. Meßgröße ist die Abnahme der NADH-abhängigen Extinktion bei 366 nm.

Als Reagenzien wurden für diesen Versuch verwendet:

	Trap-Puffer	0, 97 ml
	NADH (c = 10)	0, 01 ml
	Extrakt, verdünnt 1:10	0, 01 ml
Starter:	BTS (c = 26, 4)	0, 01 ml

Malatdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 37) katalysiert die Reaktion

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{Malat} + NAD^+$$

Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der rechten Seite liegt, erfolgt die Bestimmung auf Grund der NADH-Abnahme. MDH ist spezifisch für die L-Konfiguration, D-Malat und D-Tartrat werden nicht umgesetzt.

Als Reagenzien wurden verwendet:

	Trap-Puffer	0, 97 ml
	NADH (c = 10)	0, 01 ml
	Extrakt, verdünnt 1:10	0, 01 ml
Starter:	OES (c = 2, 6)	0, 01 ml

Isocitratdehydrogenase (E. C. 1. 1. 1. 42) katalysiert die H^+ übertragende Reaktion

$$\text{D-Isocitrat} + NADP^+ \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarat} + CO_2 + NADPH + H^+$$

Das Gleichgewicht liegt bei dem verwendeten pH von 7, 6 auf der Seite von α-Ketoglutarat + NADPH. Die Aktivitätsbestimmung erfolgt durch Messung des entstandenen NADPH.

Als Reagenzien wurden verwendet:

	Trap-Puffer	0,91 ml
	NADP (c = 10)	0,05 ml
	Extrakt, unverdünnt	0,02 ml
Starter:	Isocitrat (c = 34)	0,02 ml

Für die Bestimmung von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E. C. 2. 6. 1. 2.) und Glutamat-Oxalat-Transaminase (E. C. 2. 6. 1. 1.) verwendeten wir Monotest (Boehringer Mannh. Nr. 15878 bzw. Nr. 15871). Beim GPT-Test wurde wegen der geringen Enzymaktivität unverdünnter Extrakt eingesetzt. Zur GOT-Bestimmung wurde er in der Verdünnung 1:10 verwendet. Bei beiden war der Einsatz 0,01 ml. Die Monotestreagentien wurden mit 3 ml aufgefüllt und für jeweils 3 Teste verwendet. Die Monoteste wurden erst kurz vor Beginn der Enzymbestimmung angesetzt, da die Haltbarkeit im gelösten Zustand bei 20-25 Grad Celsius nur etwa 3 Stunden, bei +4 Grad Celsius 10 Stunden beträgt.

GPT katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

$$\text{L - Glutamat} + \text{Pyruvat} \rightleftharpoons \text{L - Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat}$$

Die Aktivitätsbestimmung erfolgt über die Messung der NADH-Abnahme in einer gekoppelten Reaktion, in der Pyruvat zu Lactat reduziert wird:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{L - Lactat} + \text{NAD}^+$$

Das Gleichgewicht der zweiten Reaktion liegt auf der rechten Seite, sodaß bei der ersten Reaktion entstehendes Pyruvat sofort in Lactat übergeführt wird. Die GPT-Aktivität ist durch die NADH-Abnahme bestimmbar.

GOT katalysiert die Reaktion

$$\text{L - Glutamat} + \text{Oxalacetat} \rightleftharpoons \text{L - Aspartat} + \alpha\text{-Ketoglutarat}$$

Die Aktivitätsmessung erfolgt durch Bestimmung der NADH-Abnahme in einer weiteren, gekoppelten Reaktion:

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{L - Malat} + \text{NAD}$$

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt ebenfalls auf der rechten Seite. Man mißt also auch die Aktivität der GOT über die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme.

4. Berechnung der Enzymaktivität

Die Berechnung photometrisch gewonnener Daten zur Bestimmung von Enzymaktivitäten erfolgt nach dem Lambert (1760) - Beer`schen (1852) Gesetz: "dies besagt, daß die Intensität eines Lichtstrahles, der durch ein absorbierendes Medium fällt, exponentiell abnimmt. Da für dieses Verhalten die Gesamtzahl absorbierender Teilchen verantwortlich ist, die unterwegs von einem durchtretenden Lichtstrahl getroffen werden, gilt diese Gesetzmäßigkeit nicht nur für verschiedene Weglängen, sondern auch für die Variation der Konzentration" (nach Aebi, 1):

$$I = I_0 \times 10^{-\varepsilon \cdot c \cdot d} \qquad \text{bzw.} \quad \frac{I}{I_0} = 10^{-\varepsilon \cdot c \cdot d}$$

wobei

I = Intensität des austretenden Lichtstrahles (bei λ_a)

I_0 = Intensität des eintretenden Lichtstrahles (bei λ_e)

ε = molarer Extinktionskoeffizient (von $NADH_2$) bei 366 nm = $3,3 \times 10^6$ (cm^2/Mol)

c = Konzentration (Mol/ml)

d = Schichtdicke (cm)

Da heute in der Photometrie ausschließlich mit der Extinktion, das heißt dem Logarithmus der reziproken Durchlässigkeit gearbeitet wird, ergibt sich folgende Beziehung:

$$E = \log \frac{I}{I}0 \qquad \text{oder} \qquad E = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

Die Extinktionsänderungen, die sich bei den enzymatischen Reaktionen ergaben, wurden mit einem W + W Recorder 402 bei einer Spreizung von log 0, 5 registriert. Die Enzymkonzentration jedes Nucleus wurde mit dem Faktor f auf 1 ml umgerechnet. Nach Berücksichtigung der

Einsatzverdünnung, bezogen auf 1 ml, ergab sich folgende Formel zur Berechnung der Enzymkonzentration:

$$c = E \cdot f \quad \frac{1 \cdot V_E \cdot 10^6}{2 \cdot \epsilon \cdot d \cdot t} \quad \left[\frac{\text{u Mol}}{\text{ml} \quad \text{Zeiteinheit}}\right] = \frac{\text{IU}}{\text{ml}}$$

Da die Aufzeichnungen auf einem logarithmischen Schreiber erfolgten, ergab sich für den Extinktionswert:

$$E = \frac{x}{1000}$$

somit für die Enzymkonzentration:

$$c = \frac{x}{1000} \quad f \quad \frac{V_E}{6,6} \quad \left[\frac{\text{u Mol}}{\text{ml min}}\right] = \frac{\text{IU}}{\text{ml}}$$

dabei ist:

x = absolute Änderung der Extinktion pro Minute

V_E = Faktor, der die Einsatzverdünnung und den Testeinsatz, auf 1 ml bezogen, berücksichtigt.

t = Zeiteinheit (min)

Bei den Enzymen LDH, MDH und GOT ist $V_E = 1100$, weil die Einsatzverdünnung 1:11 und der Testeinsatz 0,01 ml war.

Bei den Enzymen GPT und Enolase ist $V_E = 100$, weil der Einsatz unverdünnt 0,01 ml betrug.

Für die Enzyme ICDH und G-6-PDH ist $V_E = 50$, weil sie unverdünnt waren und der Einsatz 0,02 ml betrug.

5. Statistik (nach Haseloff u. Mitarb., 44; Waerde, 97 u. Documenta Geigy, 22)

Für die statistischen Berechnungen wurde der WILCOXON-Test für Paardifferenzen verwendet. Es wurden die Paardifferenzen nach $x_{A\,li} - x_{A\,re} = d_{xA}$ bzw. $x_{P\,li} - x_{P\,re} = d_{xP}$ (A = Nucleus cochlearis anterior links bzw. rechts; P = Nucleus cochlearis posterior links bzw. rechts) gebildet. Alle $d_{xA\text{ bzw. }P} = \text{Null}$ wurden unter Ver-

kleinerung von n (= Anzahl der Tierpaare) weggelassen und die Absolutbeträge aller Differenzen rangiert (Sachs, 86). Die Summe der Ordnungszahlen aller negativen und aller positiven Differenzen ergab T_- bzw. T_+. Da n den vorhandenen Tafelumfang überschritt, wurde der Erwartungswert $\bar{T}$ als Schätzung für $T_\mp$ unter der Nullhypothese $\bar{T} = n(n+1)/4$ und die Varianz $\sigma^2_T = n\bar{T}/3$ gebildet. Zur Berechnung der Signifikanzschranke wurde die Formel $(T_- - \bar{T}) / \sqrt{\sigma_T} = c$ genommen. Dieser Prüfquotient c wurde als Signifikanzschranke in die Tabelle für Normalverteilung (Documenta Geigy, 22) eingesetzt. Man erhielt so p (= probabilitas, Wahrscheinlichkeit), das angibt, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der gefundene Unterschied lediglich auf Zufall beruht.

6. Erläuterungen zu den Tabellen

Da sich bei jedem Tier die postoperative Zeit, das Gewicht des jeweils untersuchten Nucleus und der Gewebsfaktor f für alle untersuchten Enzyme wiederholen, werden sie nur beim ersten Enzym aufgeführt.

Alle Meßwerte wurden in die statistischen Berechnungen einbezogen. Bei der IDH fiel bei den Tieren 12, 13 und 29 aus technischen Gründen der Schreiber aus, so daß hier nur 27 Tiere berechnet werden konnten. Da der WILCOXON-Test ein Rangfolgetest ist, wurden auch sogenannte Ausreißer bewertet. Diese wurden bei der Berechnung der Mittelwerte (Tab. 3) fortgelassen.

Die Enzymaktivität der nicht geschädigten Seite (= Nucleus cochlearis anterior und posterior, rechts) wurde als Kontrolle mit 100% bewertet.

Verwendete Abkürzungen:

P li = Nucleus cochlearis posterior, links
P re = Nucleus cochlearis posterior, rechts
A li = Nucleus cochlearis anterior, links
A re = Nucleus cochlearis anterior, rechts

Vorver.	=	Vorverdünnung
Eins.	=	Einsatz im Test in ml
x	=	absolute Änderung der Extinktion pro Minute
IU	=	Internationale Einheit (unit) bezogen auf 1 ml
%	=	Vergleich zur Kontrollseite
p. o. Z.	=	Zeit zwischen Operation der Tiere und Test
Gew. mg	=	Frischgewicht des entnommenen Nucleus in mg
f	=	Enzymkonzentrationsfaktor, auf 1 ml bezogen ($f = \frac{0,1 \text{ ml}}{\text{Gew. mg}}$)
n	=	Anzahl der rangierten Paardifferenzen
T_-	=	Summe der rangierten Ordnungszahlen aller negativen Differenzen
T_+	=	Summe der rangierten Ordnungszahlen aller positiven Differenzen
γ	=	Erwartungswert
c	=	Prüfquotient = Signifikanzschranke
p	=	Wahrscheinlichkeit
n. s.	=	nicht signifikant

III. Ergebnisse in Tabellen

1. Gesamtdaten

Enzym: Glucose-6-phosphatdehydrogenase

Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	p.o.Z.	Gew. mg	f
1	P li	keine	0,02	10,4	2,26	108	112	3,5	28,6
	A li			7	1,27	84		4,2	23,8
	P re			10,4	2,07	100		3,8	26,3
	A re			6	1,52	100		3,0	33,3
2	P li	keine	0,02	11,2	2,42	99	112	3,5	28,6
	A li			12	3,64	110		2,5	40
	P re			11	2,45	100		3,4	29,4
	A re			12,3	3,33	100		2,8	35,7
3	P li	keine	0,02	6	1,23	70	112	3,7	27
	A li			5,8	1,52	87		2,9	34,5
	P re			9	1,75	100		3,9	25,6
	A re			6,5	1,76	100		2,8	35,7
4	P li	keine	0,02	7,2	2,18	98	112	2,5	40
	A li			10	1,94	98		3,9	25,6
	P re			11,5	2,33	100		3,9	25,6
	A re			9,7	1,99	100		3,7	27
5	P li	keine	0,02	8	1,41	99	112	4,3	23,3
	A li			4	1,6	103		1,9	52,4
	P re			5,6	1,42	100		3,0	33,3
	A re			9,4	1,55	100		4,6	21,7
6	P li	keine	0,02	7,3	1,63	86	107	3,4	29,4
	A li			5,2	1,58	73		2,5	40
	P re			7	1,89	100		2,8	35,7
	A re			7,2	2,18	100		2,5	40
7	P li	keine	0,02	6,6	1,92	52	107	2,6	38,4
	A li			6,8	1,56	29		3,3	30,3
	P re			7,6	3,59	100		1,6	62,5
	A re			5	5,4	100		0,7	143
8	P li	keine	0,02	4	0,95	49	111	3,2	31,3
	A li			1,59	0,43	24		2,8	35,7
	P re			6,9	1,93	100		2,7	37
	A re			5,8	1,76	100		2,5	40
9	P li	keine	0,02	8	1,55	93	111	3,9	25,6
	A li			9	1,52	127		4,5	22,2
	P re			9	1,67	100		4,1	24,4
	A re			6	1,2	100		3,8	26,3
10	P li	keine	0,02	9,3	1,56	115	106	4,5	22,2
	A li			4,3	1,2	63		2,7	37,0
	P re			5	1,36	100		2,8	35,7
	A re			5	1,9	100		2,0	50,0

Enzym: Glucose-6-phosphatdehydrogenase

Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	p. o. Z.	Gew. mg	f
11	P li	keine	0,02	6	1,42	73	106	3,2	31,3
	A li			6,7	1,2	100		4,2	23.8
	P re			8	1,95	100		3,1	32,3
	A re			6,3	1,2	100		4,0	25
12	P li	keine	0,02	4	0,69	76	107	4,4	22,7
	A li			4,8	1,82	192		2,0	50
	P re			3	0,91	100		2,5	40
	A re			2	0,95	100		1,6	62,5
13	P li	keine	0,02	6,7	1,69	216	107	3,0	33,3
	A li			6,7	1,45	101		3,5	28,6
	P re			3,2	0,78	100		3,1	32,3
	A re			8	1,44	100		4,2	23,8
14	P li	keine	0,02	6	1,33	88	80	3,4	29,4
	A li			6,4	1,86	92		2,6	38,5
	P re			6	1,52	100		3,0	33,3
	A re			8	2,02	100		3,0	33,3
15	P li	keine	0,02	8,6	1,48	102	80	4,4	22,7
	A li			4,4	1,46	104		2,3	38,5
	P re			8,4	1,45	100		4,4	22,7
	A re			12	1,41	100		6,4	15,6
16	P li	keine	0,02	9,2	1,88	139	81	3,7	27
	A li			8,8	1,85	138		3,9	25,6
	P re			7	1,35	100		3,9	25,6
	A re			6	1,34	100		3,4	29,4
17	P li	keine	0,02	6,6	1,07	87	81	4,7	21,3
	A li			7	1,17	143		4,5	22,2
	P re			6	1,23	100		3,7	27
	A re			5,5	0,82	100		5,1	19,6
18	P li	keine	0,02	8	2,02	214	82	3,0	33,3
	A li			0,8	2,75	77		2,2	45,5
	P re			0,4	0,09	100		3,3	30,3
	A re			12,4	3,6	100		2,6	38,4
19	P li	keine	0,02	14,4	2,27	86	82	4,8	20,8
	A li			8,6	1,97	104		3,3	30,3
	P re			13	2,65	100		3,7	27
	A re			10	1,89	100		4,0	25
20	P li	kein e	0,02	8	1,95	114	86	3,1	32,3
	A li			9,3	2,06	101		3,4	29,4
	P re			5	1,72	100		2,2	45,5
	A re			8,4	2,05	100		3,1	32,3

Enzym: Glucose-6-phosphatdehydrogenase

Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	p. o. Z.	Gew. mg	f
21	P li	keine	0, 02	11	2, 13	110	86	3, 9	25, 6
	A li			9, 2	1, 88	100		3, 7	27
	P re			9, 7	1, 93	100		3, 8	26, 3
	A re			9, 7	1, 88	100		3, 9	25, 6
22	P li	keine	0, 02	7	1, 52	64	88	3, 5	28, 6
	A li			7, 6	1, 86	100		3, 1	32, 3
	P re			11	2, 38	100		3, 5	28, 6
	A re			8, 6	1, 86	100		3, 5	28, 6
23	P li	keine	0, 02	8, 4	1, 72	71	88	3, 7	27
	A li			9	2, 09	106		3, 2	31, 3
	P re			10	2, 44	100		3, 1	32, 3
	A re			16	1, 98	100		6, 1	16, 4
24	P li	keine	0, 02	10	2, 37	122	88	3, 2	31, 3
	A li			10	2, 04	133		3, 7	27
	P re			9	1, 94	100		3, 5	28, 6
	A re			11, 6	1, 54	100		5, 7	17, 6
25	P li	keine	0, 02	14, 3	3, 48	102	89	3, 1	32, 3
	A li			8	2, 42	79		2, 5	40
	P re			8, 4	3, 4	100		1, 9	52, 6
	A re			19	3, 06	100		4, 7	21, 3
26	P li	keine	0, 02	12, 4	2, 14	87	89	4, 4	22, 7
	A li			11, 3	2, 14	114		4, 0	25
	P re			13	2, 46	100		4, 0	25
	A re			9, 6	1, 88	100		3, 9	25, 6
27	P li	keine	0, 02	7, 8	1, 79	105	56	3, 3	30, 3
	A li			8, 6	1, 97	100		3, 3	30, 3
	P re			6, 8	1, 71	100		3, 0	33, 3
	A re			14, 6	1, 98	100		5, 6	17, 6
28	P li	keine	0, 02	5, 6	1, 18	83	57	3, 6	27, 8
	A li			6	1, 13	56		4, 0	25
	P re			6	1, 42	100		3, 2	31, 3
	A re			10, 4	2, 01	100		3, 9	25, 6
29	P li	keine	0, 02	12, 4	2, 23	184	57	4, 2	23, 8
	A li			4	0, 58	59		5, 2	19, 2
	P re			7, 2	1, 21	100		4, 5	22, 2
	A re			6	0, 99	100		4, 6	21, 7
30	P li	keine	0, 02	4, 4	0, 86	137	57	3, 9	25, 6
	A li			2, 4	0, 32	22		5, 7	17, 6
	P re			4	0, 62	100		4, 8	20, 8
	A re			3, 2	0, 7	100		3, 5	28, 6

				Enzym: GPT			Enzym: Enolase		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
1	P li	keine	0, 01	1, 1	0, 48	71	62	27	76
	A li			2, 5	0, 9	71	56	20	74
	P re			1, 7	0, 68	100	88	35, 4	100
	A re			2, 5	1, 26	100	54	27, 2	100
2	P li	keine	0, 01	1, 1	0, 48	64	62	27	121
	A li			0	0	0	39	23, 6	86
	P re			1, 67	0, 75	100	50	22, 3	100
	A re			1, 1	0, 6	100	51	27, 6	100
3	P li	keine	0, 01	1, 67	0, 68	80	76	31	86
	A li			1, 1	0, 58	194	57	33, 7	91
	P re			2, 2	0, 85	100	93	36	100
	A re			0, 55	0, 3	100	61	37	100
4	P li	keine	0, 01	1, 43	0, 87	87	62	37, 6	95
	A li			1	0, 39	67	8	2, 96	11
	P re			0	0	0	102	39, 6	100
	A re			1, 43	0, 58	100	67	27, 4	100
5	P li	keine	0, 01	0, 7	0, 25	35	106	37, 5	48
	A li			0	0	0	6	4, 8	67
	P re			1, 43	0, 72	100	76	38, 4	100
	A re			3, 3	1, 09	100	76	7, 2	100
6	P li	keine	0, 01	3, 4	1, 52	120	90	40	97
	A li			2, 8	1, 58	150	58	35, 2	89
	P re			2, 2	1, 19	100	76	41	100
	A re			2	1, 21	100	65	39, 5	100
7	P li	keine	0, 01	2	1, 16	51	73	42, 5	77
	A li			2	0, 92	18	45	20, 6	18, 3
	P re			2, 4	2, 28	100	58	55	100
	A re			2, 4	5, 2	100	52	113	100
8	P li	keine	0, 01	3	1, 42	69	87	41	75
	A li			2	1, 08	41	56	30, 3	51
	P re			3, 6	2, 06	100	98	55	100
	A re			4, 4	2, 67	100	98	59, 5	100
9	P li	keine	0, 01	3, 6	1, 4	125	77	29, 8	132
	A li			2, 4	0, 81	51	80	27	75
	P re			2, 4	0, 89	100	61	22, 6	100
	A re			4	1, 59	100	90	36	100
10	P li	keine	0, 01	1, 67	0, 56	54	92	31	57
	A li			1	0, 56	30	51	28, 6	75
	P re			1, 9	1, 03	100	100	54	100
	A re			2, 5	1, 89	100	46	38	100

				Enzym: GPT			Enzym: Enolase		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
11	P li	keine	0,01	1,67	0,79	77	35	16,6	51
	A li			2	0,73	192	74	26,7	117
	P re			2,1	1,03	100	67	32,8	100
	A re			1	0,38	100	60	22,8	100
12	P li	keine	0,01	3,2	1,1	112	98	33,7	95
	A li			1,67	1,27	438	39	29,6	69
	P re			1,63	0,99	100	58,5	35,5	100
	A re			0,31	0,29	100	45,6	43	100
13	P li	keine	0,01	0,31	0,16	67	60	30,3	79
	A li			0,3	1,3	224	26	11,3	46
	P re			0,5	0,25	100	78	38,2	100
	A re			1,6	0,58	100	67,6	24,4	100
14	P li	keine	0,01	3,4	1,5	50	65	29	83
	A li			2	1,17	59	47	27,4	81
	P re			6	3,0	100	65	32,8	100
	A re			4	2,0	100	67	34	100
15	P li	keine	0,01	2,8	0,96	93	72	24,8	72
	A li			1	0,66	87	37,6	24,9	95
	P re			3	1,03	100	100	34,4	100
	A re			3,2	0,76	100	111	26,2	100
16	P li	keine	0,01	3	1,23	132	85	34,8	61
	A li			2,6	1,02	72	115	45	86
	P re			3	0,93	100	147	57	100
	A re			3,2	1,42	100	118	52,5	100
17	P li	keine	0,01	2,4	0,77	86	78	25,2	98
	A li			2	0,67	87	57	19,3	57
	P re			2,2	0,9	100	63	25,8	100
	A re			2,6	0,77	100	114	33,8	100
18	P li	keine	0,01	1,6	0,8	30	63	31,8	51
	A li			2	1,38	91	50	34,5	82
	P re			5,8	2,66	100	136	62,5	100
	A re			2,6	1,51	100	72	42	100
19	P li	keine	0,01	4,5	1,45	99	108	34	77
	A li			2,4	1,1	96	48	22,4	71
	P re			3,6	1,47	100	108	44	100
	A re			3	1,14	100	83	31,5	100
20	P li	keine	0,01	8,8	4,3	52	77	37,8	87
	A li			26	11,6	1050	73	32,6	83
	P re			12	8,3	100	63	43,5	100
	A re			2,6	1,12	100	80	39,2	100

				Enzym: GPT			Enzym: Enolase		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
21	P li	keine	0,01	6,4	2,48	104	118	46	102
	A li			8	3,28	106	90	36,8	110
	P re			6	2,34	100	113	45	100
	A re			8	3,1	100	86	32,4	100
22	P li	keine	0,01	6,8	2,95	147	65,6	28,4	70
	A li			3	1,47	57	58	28,4	88
	P re			4,8	2,08	100	93	40,5	100
	A re			6	2,6	100	74	32,2	100
23	P li	keine	0,01	2,4	1,64	84	77	31,6	74
	A li			4,4	2,09	47	64	30,8	101
	P re			4	1,95	100	88	43	100
	A re			18	4,47	100	122	30,4	100
24	P li	keine	0,01	17	8,03	1320	88	42	116
	A li			1,8	0,74	99	62	25,4	95
	P re			1,4	0,61	100	84	36,4	100
	A re			2,8	0,75	100	100	26,8	100
25	P li	keine	0,01	5,6	2,74	41	111	54,5	89
	A li			3	1,82	95	60	36,4	84
	P re			8,6	6,7	100	77	61,5	100
	A re			6	1,91	100	134	43,5	100
26	P li	keine	0,01	4	1,38	68	109	37,6	92
	A li			4	1,52	97	35	13,3	34
	P re			5,4	2,04	100	108	41	100
	A re			4	1,56	100	100	38,8	100
27	P li	keine	0,01	4,4	2,02	167	67	30,8	71
	A li			2,4	1,1	102	80	36,8	96
	P re			2,4	1,21	100	86	43,5	100
	A re			4	1,08	100	140	38	100
28	P li	keine	0,01	2,4	1,02	90	64	27	69
	A li			3	1,14	74	77	29,2	65
	P re			2,4	1,14	100	83	39,4	100
	A re			4	1,54	100	116	45	100
29	P li	keine	0,01	7	2,54	210	115	41,5	80
	A li			2,2	0,64	97	127,5	37,3	76
	P re			3,6	1,21	100	154	52	100
	A re			2	0,66	100	149	49	100
30	P li	keine	0,01	2,9	1,12	111	64	24,8	117
	A li			1,6	0,42	40	44	11,7	59
	P re			3,2	1,01	100	67	21,2	100
	A re			2,4	1,05	100	46	20	100

Enzym: LDH							Enzym: ICDH		
Vorver.: 1:11							Vorver.: keine		
Eins.: 0,01							Eins.: 0,02		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
1	P li	s. o.	s. o.	11,4	54	110	7,2	1,56	112
	A li			0,77	3	80	8	1,45	110
	P re			11,2	49	100	7	1,4	100
	A re			7	39	100	5,2	1,32	100
2	P li	s. o.	s. o.	14	67	97	5,6	1,21	91
	A li			9,6	64	89	4,2	1,27	84
	P re			14	69	100	6	1,33	100
	A re			12	72	100	5,6	1,52	100
3	P li	s. o.	s. o.	10	45	87	4	0,82	70
	A li			8	46	85	3	0,78	82
	P re			12	52	100	6	1,17	100
	A re			9	54	100	3,5	0,95	100
4	P li	s. o.	s. o.	8	54	123	5,1	1,55	100
	A li			8,4	36	100	8,2	1,59	129
	P re			10,3	44	100	8	1,55	100
	A re			8	36	100	6	1,23	100
5	P li	s. o.	s. o.	11	43	75	9	1,59	75
	A li			5	4,4	6	5,7	1,91	100
	P re			10,4	57,5	100	8,4	2,12	100
	A re			20	73	100	11,6	1,91	100
6	P li	s. o.	s. o.	12,6	62	65	7,6	1,69	104
	A li			11	74	86	5,8	1,76	100
	P re			16	95	100	6	1,62	100
	A re			12,8	86	100	5,8	1,76	100
7	P li	s. o.	s. o.	10	64	64	8	2,32	82
	A li			30	152	61	10	2,3	35
	P re			9,6	100	100	6	2,82	100
	A re			10,4	248	100	6	6,5	100
8	P li	s. o.	s. o.	15	79	80	7,4	1,75	75
	A li			8	48	48	4,4	1,19	61
	P re			16	99	100	8,4	2,35	100
	A re			15	100	100	6,4	1,94	100
9	P li	s. o.	s. o.	13,8	59	111	6	1,17	88
	A li			11	41	52	7	1,18	59
	P re			13	53	100	7,2	1,33	100
	A re			18	79	100	10	1,99	100
10	P li	s. o.	s. o.	15,2	57	79	8	1,35	314
	A li			9	56	67	4,4	1,24	82
	P re			12	72	100	1,6	0,43	100
	A re			10	84	100	4	1,52	100

Enzym: LDH							Enzym: ICDH		
Vorver.: 1:11							Vorver.: keine		
Eins.: 0,01							Eins.: 0,02		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
11	P li	s.o.	s.o.	10,2	53	92	4	0,95	84
	A li			12	49	47	6,4	1,15	160
	P re			10,8	58	100	4,6	1,13	100
	A re			25	104	100	3,8	0,72	100
12	P li	s.o.	s.o.	14	53	98	-	-	-
	A li			8	67	87	-	-	-
	P re			8	54	100	-	-	-
	A re			7,4	77	100	-	-	-
13	P li	s.o.	s.o.	7,4	41	89	-	-	-
	A li			8,4	40	83	-	-	-
	P re			8,4	46	100	-	-	-
	A re			12	48	100	-	-	-
14	P li	s.o.	s.o.	7	35	63	4	0,89	73
	A li			8	52	93	0,4	1,17	165
	P re			10	56	100	4,8	1,21	100
	A re			10	56	100	2,8	0,71	100
15	P li	s.o.	s.o.	11	42	74	4	0,69	78
	A li			4,6	34	66	3	0,99	96
	P re			15	57	100	5,2	0,89	100
	A re			20	52	100	8,8	1,03	100
16	P li	s.o.	s.o.	11	50	122	3,7	0,82	105
	A li			6,4	28	72	4	0,78	117
	P re			9,6	41	100	4	0,78	100
	A re			8	39	100	3	0,67	100
17	P li	s.o.	s.o.	9,5	34	103	6	0,97	131
	A li			7,2	27	104	4,8	0,81	137
	P re			7	33	100	3,6	0,74	100
	A re			8	26	100	4	0,59	100
18	P li	s.o.	s.o.	12	67	48	5,2	1,31	48
	A li			8	59	48	5,6	1,93	74
	P re			28	141	100	12,0	2,75	100
	A re			19,6	124	100	9	2,62	100
19	P li	s.o.	s.o.	22	77	92	9,2	1,45	89
	A li			10	51	76	4	0,92	74
	P re			18,5	84	100	8	1,64	100
	A re			16	67	100	6,6	1,25	100
20	P li	s.o.	s.o.	7	38	60	8	1,96	104
	A li			8	39	72	8,4	1,86	172
	P re			8,4	64	100	5,5	1,89	100
	A re			10	54	100	4,4	1,08	100

Enzym:	LDH			Enzym:	ICDH	
Vorver.:	1:11			Vorver.:	keine	
Eins.:	0,01			Eins.:	0,02	

Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
21	P li	s.o.	s.o.	10,8	46	102	5,5	1,08	90
	A li			8,6	39	100	7	1,43	101
	P re			10,1	45	100	6	1,2	100
	A re			9,1	39	100	7,3	1,42	100
22	P li	s.o.	s.o.	8	38	49	4,6	1,0	83
	A li			8	43	66	5	1,23	143
	P re			16	77	100	5,6	1,21	100
	A re			13,6	65	100	4	0,86	100
23	P li	s.o.	s.o.	10,8	49	78	4,8	0,98	74
	A li			8,4	44	76	6	1,42	106
	P re			11,6	63	100	5,4	1,33	100
	A re			21	58	100	10,8	1,34	100
24	P li	s.o.	s.o.	13,6	71	118	5,5	1,3	107
	A li			9,2	42	71	6	1,23	164
	P re			12,6	60	100	5,6	1,21	100
	A re			20	59	100	5,6	0,75	100
25	P li	s.o.	s.o.	19	104	88	8	1,95	82
	A li			11,6	78	91	5,1	1,55	96
	P re			13	118	100	6	2,39	100
	A re			24	86	100	10	1,61	100
26	P li	s.o.	s.o.	10	38	55	9	1,55	71
	A li			19,6	82	96	11	2,08	119
	P re			16,4	69	100	11,6	2,19	100
	A re			20	86	100	9	1,75	100
27	P li	s.o.	s.o.	16	81	121	6,4	1,47	97
	A li			13,4	68	75	6,4	1,47	72
	P re			12	67	100	6	1,51	100
	A re			30	90	100	15	2,04	100
28	P li	s.o.	s.o.	12	56	21	3,6	0,76	67
	A li			17	71	62	4,8	0,91	65
	P re			51	266	100	4,8	1,13	100
	A re			27	115	100	7,2	1,39	100
29	P li	s.o.	s.o.	10	40	60	-	-	-
	A li			23	74	74	-	-	-
	P re			18	67	100	-	-	-
	A re			28	100	100	-	-	-
30	P li	s.o.	s.o.	7	30	79	3	0,58	92
	A li			13	38	83	2	0,26	61
	P re			11	38	100	4	0,63	100
	A re			9,6	46	100	2	0,43	100

				Enzym: MDH			Enzym: GOT		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
1	P li	1:11	0,01	37	177	70	6	29	104
	A li			39	139	109	9,6	38	136
	P re			40	253	100	6,4	28	100
	A re			22,4	128	100	5	28	100
2	P li	1:11	0,01	34,4	164	97	8	38	152
	A li			27	180	110	4	27	75
	P re			34,8	170	100	5	25	100
	A re			27,5	164	100	6	36	100
3	P li	1:11	0,01	27,5	124	100	5	23	77
	A li			16	93	82	3	17	71
	P re			29	124	100	7	30	100
	A re			19	113	100	4	24	100
4	P li	1:11	0,01	25	167	85	5,4	36	83
	A li			38	162	129	6	26	60
	P re			46	197	100	10	43	100
	A re			28	126	100	9,6	43	100
5	P li	1:11	0,01	40	155	80	8	31	155
	A li			17	15	6,9	1,5	13,1	40
	P re			35	195	100	3,5	20	100
	A re			60	218	100	9	33	100
6	P li	1:11	0,01	38	186	76	5	25	42
	A li			27	180	93	5,6	37	100
	P re			41	244	100	10	60	100
	A re			29	194	100	5,6	37	100
7	P li	1:11	0,01	34	218	70	7	45	90
	A li			42	212	37	6	30	29
	P re			30	312	100	4,8	50	100
	A re			24	570	100	4,4	105	100
8	P li	1:11	0,01	42	220	74	8	42	86
	A li			26	155	66	6	36	68
	P re			48	296	100	8	49	100
	A re			35	234	100	8	53	100
9	P li	1:11	0,01	43	184	105	4	17	71
	A li			33	122	70	5,6	21	84
	P re			43	175	100	6	24	100
	A re			40	175	100	5,6	25	100
10	P li	1:11	0,01	51,2	190	100	9,4	35	78
	A li			21	129	60	7,4	46	92
	P re			32	190	100	7,6	45	100
	A re			26	216	100	6	50	100

Enzym: MDH							Enzym: GOT		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
11	P li	1:11	0,01	36	192	103	1,25	6,5	40
	A li			35	139	111	2	7,8	145
	P re			34,3	187	100	3	16,2	100
	A re			30	125	100	1,25	5,4	100
12	P li	1:11	0,01	38,2	146	93	8	30	111
	A li			12	100	69	2	17	41
	P re			23,6	158	100	4	27	100
	A re			14	146	100	4	42	100
13	P li	1:11	0,01	24	133	68	6	33	127
	A li			24	114	107	3,4	16,2	102
	P re			36,6	197	100	4,8	26	100
	A re			29	107	100	4	15,9	100
14	P li	1:11	0,01	28	137	91	4,8	25	81
	A li			21	135	79	2,4	15,4	62
	P re			27	150	100	5	28	100
	A re			31	172	100	4,4	25	100
15	P li	1:11	0,01	37	140	76	10	38	212
	A li			14	102	77	2,4	18	173
	P re			49	185	100	4,8	18	100
	A re			51	133	100	4	10,4	100
16	P li	1:11	0,01	26	117	120	6	27	159
	A li			20	86	80	4	17	100
	P re			23	98	100	4	17	100
	A re			22	108	100	3,5	17	100
17	P li	1:11	0,01	24,4	87	97	4,6	16,3	71
	A li			18	67	102	2	7,4	75
	P re			20	90	100	5	23	100
	A re			19,2	66	100	3	9,9	100
18	P li	1:11	0,01	31	172	47	2,8	15,5	78
	A li			25	190	63	2	15,2	92
	P re			72	364	100	4	20	100
	A re			47	301	100	2,6	16,6	100
19	P li	1:11	0,01	48	166	76	6,4	22	244
	A li			35	177	96	2,4	12,2	163
	P re			49	220	100	2	9	100
	A re			44	184	100	1,8	7,5	100
20	P li	1:11	0,01	31	169	49	7,4	40	87
	A li			30,6	150	116	6,4	31	115
	P re			45,6	346	100	6	46	100
	A re			24	129	100	5,4	27	100

				Enzym: MDH			Enzym: GOT		
Tier	Nucleus	Vorver.	Eins.	x	IU	%	x	IU	%
21	P li	1:11	0,01	59	252	151	8,5	36	63
	A li			36	162	115	6	27	142
	P re			38	167	100	13	57	100
	A re			33	141	100	4,4	19	100
22	P li	1:11	0,01	23	110	84	2,4	11,4	50
	A li			17,6	95	80	3,8	21	68
	P re			27,6	135	100	4,8	23	100
	A re			25	119	100	6,4	31	100
23	P li	1:11	0,01	25,6	115	69	3,6	16	42
	A li			23,2	12	9,5	2,8	14,7	41
	P re			31	167	100	7	38	100
	A re			46	126	100	13	36	100
24	P li	1:11	0,01	28	144	101	7,2	38	181
	A li			19,6	89	87	8	36	150
	P re			30	143	100	4,4	21	100
	A re			26,5	103	100	8	24	100
25	P li	1:11	0,01	49	265	64	14	75	43
	A li			32	214	85	6,4	43	100
	P re			47	415	100	20	176	100
	A re			71	252	100	12	43	100
26	P li	1:11	0,01	55	208	79	4,8	18	39
	A li			43	180	84	8	33	97
	P re			63	264	100	11	46	100
	A re			50	214	100	8	34	100
27	P li	1:11	0,01	41	208	96	10	51	155
	A li			32	162	86	3,6	18	86
	P re			39	217	100	6	33	100
	A re			63	188	100	7	21	100
28	P li	1:11	0,01	27	125	48	5	23	46
	A li			74	308	90	4,2	18	36
	P re			15	262	100	9,6	50	100
	A re			80	342	100	11,6	50	100
29	P li	1:11	0,01	63	250	102	8	32	61
	A li			37	118	84	7,4	24	60
	P re			66	245	100	14	52	100
	A re			39	141	100	11	40	100
30	P li	1:11	0,01	62	265	79	4	17	40
	A li			17	50	26	10	29	104
	P re			96	334	100	12	42	100
	A re			40	191	100	5,8	28	100

2. Gewichte der Nuclei cochleares

Tier	P li	A li	P re	A re
1	3, 5	4, 2	3, 8	3, 0
2	3, 5	2, 5	3, 4	2, 8
3	3, 7	2, 9	3, 9	2, 8
4	2, 5	3, 9	3, 9	3, 7
5	4, 3	1, 9	3, 0	4, 6
6	3, 4	2, 5	2, 8	2, 5
7	2, 6	3, 3	1, 6	0, 7
8	3, 2	2, 8	2, 7	2, 5
9	3, 9	4, 5	4, 1	3, 8
10	4, 5	2, 7	2, 8	2, 0
11	3, 2	4, 2	3, 1	4, 0
12	4, 4	2, 0	2, 5	1, 6
13	3, 0	3, 5	3, 1	4, 2
14	3, 4	2, 6	3, 0	3, 0
15	4, 4	2, 3	4, 4	6, 4
16	3, 7	3, 9	3, 9	3, 4
17	4, 7	4, 5	3, 7	5, 1
18	3, 0	2, 2	3, 3	2, 6
19	4, 8	3, 3	3, 7	4, 0
20	3, 1	3, 4	2, 2	3, 1
21	3, 9	3, 7	3, 8	3, 9
22	3, 5	3, 1	3, 5	3, 5
23	3, 7	3, 2	3, 1	6, 1
24	3, 2	3, 7	3, 5	5, 7
25	3, 1	2, 5	1, 9	4, 7
26	4, 4	4, 0	4, 0	3, 9
27	3, 3	3, 3	3, 0	5, 6
28	3, 6	4, 0	3, 2	3, 9
29	4, 2	5, 2	4, 5	4, 6
30	3, 9	5, 7	4, 8	3, 5
Durchschnitt:	3, 7	3, 3	3, 4	3, 7
	= 109%	91%	100%	100%

3. Mittelwerte der Enzymaktivitäten

Enzymaktivität in den Nuclei cochleares posteriores und anteriores

G-6-PDH	1, 74	1, 78	1, 67	1, 9	IU
=	97, 76%	100%	88, 9%	100%	
Enolase	33, 5	40, 9	26, 2	37, 3	IU
=	81, 9%	100%	70, 25%	100%	
LDH	54, 3	73, 46	51, 6	75, 4	IU
=	73, 88%	100%	68, 44%	100%	
MDH	172, 8	216, 5	134, 5	180, 8	IU
=	79, 72%	100%	74, 4%	100%	
ICDH	1, 28	1, 48	1, 32	1, 51	IU
=	86, 49%	100%	88, 08%	100%	
GPT	1, 59	1, 77	1, 5	1, 5	IU
=	89, 84%	100%	83, 6%	100%	
GOT	29, 72	38, 07	23, 73	31, 22	IU
=	78, 07%	100%	76%	100%	

4. Enzymaktivitätsänderung gegenüber der Kontrollseite

für	Nucleus cochl. ant. links	Signifikanz
G-6-PDH	- 12, 10%	n. s.
Enolase	- 29, 75%	$p < 0, 05$
LDH	- 31, 56%	$p < 0, 05$
MDH	- 25, 6 %	$p < 0, 05$
ICDH	- 11, 92%	n. s.
GPT	- 16, 4 %	$p < 0, 05$
GOT	- 24 %	$p < 0, 05$

für	Nucleus cochl. post. links	Signifikanz
G-6-PDH	- 2, 24%	n. s.
Enolase	- 18, 1 %	$p < 0, 05$
LDH	- 26, 12%	$p < 0, 05$
MDH	- 20, 18%	$p < 0, 05$
ICDH	- 13, 51%	$p < 0, 05$
GPT	- 10, 16%	n. s.
GOT	- 21, 93%	$p < 0, 05$

Enzymaktivitätsänderungen gegenüber der Kontrollseite

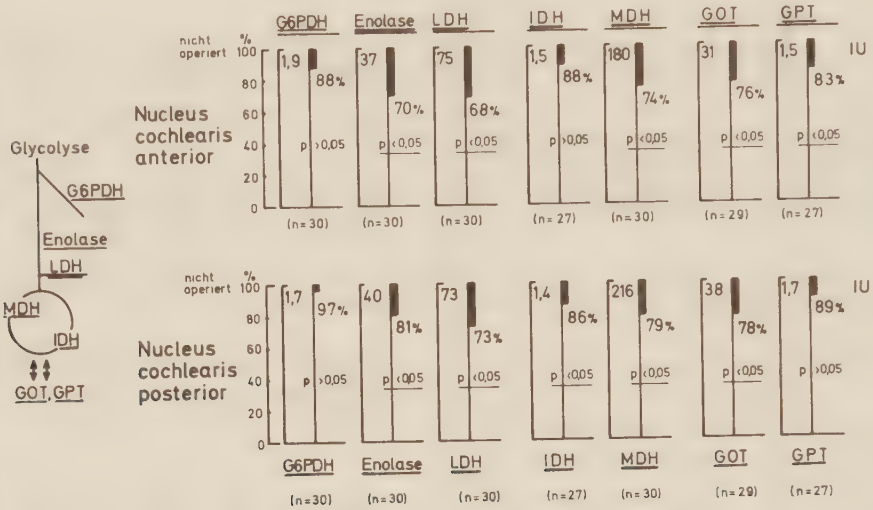

Abb. 2

5. Statistische Daten

Enzyme	n	Nucleus	T_-	T_+	T	Varianz	c	p
G-6-PDH	27	A li - A re	234	144	189	41, 7	1, 08	n. s.
	30	P li - P re	267, 5	197, 5	233	48, 8	0, 5	n. s.
Enolase	30	A li - A re	448, 5	16, 5	233	48, 8	4, 4	< 0, 05
	30	P li - P re	416, 5	48, 5	233	48, 8	3, 76	< 0, 05
LDH	28	A li - A re	405	1	203	43, 9	4, 6	< 0, 05
	30	P li - P re	378	87	233	48, 8	2, 96	< 0, 05
MDH	30	A li - A re	406	59	233	48, 8	3, 54	< 0, 05
	28	P li - P re	357, 5	48, 5	203	43, 9	3, 52	< 0, 05
ICDH	25	A li - A re	195	130	162, 5	37, 3	0, 90	n. s.
	26	P li - P re	285	66	175, 5	39, 4	2, 8	< 0, 05
GPT	30	A li - A re	336, 5	128, 5	233	48, 8	2, 12	< 0, 05
	30	P li - P re	283, 5	181, 5	233	48, 8	1, 07	n. s.
GOT	27	A li - A re	287, 5	90, 5	189	41, 7	2, 36	< 0, 05
	30	P li - P re	321	144	233	48, 8	1, 80	< 0, 05

IV. Diskussion der Ergebnisse

Seitdem Waller 1852 (Beresford, 10) die Degeneration des distalen Teils eines durchschnittenen Axons beobachtet hat, ist zum Problem der Nervendegeneration von zahlreichen Autoren (z. B. Blümcke u. Rode, 13; Cole, 18) Stellung genommen worden. Unterschiedliche Bezeichnungen werden von verschiedenen Autoren z. T. für gleichartige Degenerationsformen angegeben, so daß vor der Diskussion eine begriffliche Bestimmung notwendig erscheint (Abb. 3):

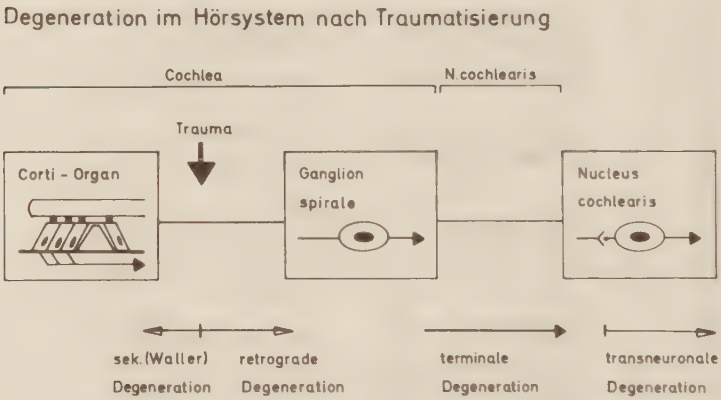

Abb. 3

Am Beispiel des Systems Cochlea - Ganglion spirale - Nucleus cochlearis anterior sind die Begriffe sekundäre (Waller), retrograde, terminale und transneuronale Degeneration zusammengestellt (Beresford, 10). Das Trauma ist im distalen Teil des bipolaren Ganglion spirale gesetzt worden.

Nissl konnte 1882 zeigen, daß nach Läsion des Nervus facialis eines Kaninchens Veränderungen der basophilen (= Tigroid) Substanz im Cytoplasma des Neurons auftreten (Fischer u. Mitarb., 25).

Ein halbes Jahrhundert verging, bis über die Beschreibung der histologischen Befunde hinaus die Proteinnatur der Tigroidsubstanz nachgewiesen wurde (Hyden, 50). Meist waren die folgenden Untersuchungen histochemischer Art und erst mit der Verwendung der Photometrie für enzymatische Analysen konnte ein quantitativer Einblick in biochemische Vorgänge gewonnen werden.

Um die bei unserer Untersuchung gewonnenen Ergebnisse, mit den Daten aus der Literatur, vergleichen zu können, sei eine kurze Zusammenfassung der peripheren und zentralen Veränderungen bei Kontinuitätsunterbrechung eines Neuriten vorangestellt.

Peripherie:

Rossiter (83) untersuchte histochemisch die peripheren Degenerationserscheinungen und unterteilte sie in drei Phasen. Sie können sich beim gleichen Nerven zeitlich überlappen.

1. Phase:

Im Frühstadium verhalten sich die distalen und proximalen Axonstümpfe gleichartig (Kreutzberg, 57; Metz, 64; Blümcke and Rode, 13), sie schwellen an, der Wassergehalt des Nerven steigt. Diese Veränderungen gehen auf eine starke Vermehrung von Zellorganellen zurück (Metz, 64). Die Nervenfasern sind noch imstande Impulse zu leiten. Später zerfällt das Myelin im distalen Teil in einzelne Fragmente (Rossiter, 83; Bucher, 15). Die Konzentration der Lipide sinkt leicht (Rossiter, 83), die der AChE und des ACh stark ab (v. Muralt u. Mitarb., 67). Nach zehn Stunden sind nur noch 75% und nach 50 bis 70 Stunden noch 10 bis 0% der ursprünglichen Konzentration von 0, 5 γ ACh pro g Meerschweinchennerv vorhanden. Der Nerv verliert damit die Fähigkeit Impulse zu leiten.

Kreutzberg (58) fand bei histochemischen Arbeiten am N. ischiadicus, in den ersten 24 Stunden im distalen Stumpf, gleichzeitig mit dem Auftreten von kugel- und keulenförmigen Erscheinungen, eine starke Enzymaktivitätszunahme von LDH, SDH, MDH und NADH-Reduktase, als Zeichen einer "restierenden Vitalreaktion", die er als Manifesta-

tion eines "bidirektionalen Axoplasmastromes" deutete. Nach 72 Stunden ließ sich die Enzymaktivität im distalen Stumpf nur noch in wenigen Axonen nachweisen. Nach fünf Tagen war sie erloschen.

Das proximale Nervenstück verfällt nur zum Teil der sog. retrograden Degeneration (Metz, 64). Oft reicht sie nur bis zum nächsten Schnürring (Bucher, 15). Die rückläufigen Veränderungen können auch die Nervenzelle ergreifen, sind aber reversibel. Im proximalen Stumpf ist nach 2 Tagen eine maximale Aktivität von LDH, SDH und Aldolase vorhanden. Vom vierten Tag an sind an den Stellen höchster Aktivität, den sog. Wachstumsendkolben zarte Axonneubildungen zu sehen. Nach dem siebten Tag fällt der Gehalt an Dehydrogenasen im Nervenstumpf wieder langsam ab, während die Regenerationsvorgänge zunehmen (Hanefeldt, 41).

2. Phase:

Im distalen Teil kommt es zu einem weiteren Abbau der Myelinfragmente, die in der ersten Phase entstanden (Rossiter, 83). Sie werden von den Schwannschen Zellen und von Zellen des Endo- und Perineuriums aufgenommen und abtransportiert (Peters, 71). Gleichzeitig wuchert das endo- und perineurale Bindegewebe. Die Nukleinsäuren nehmen stark zu, die RNA mit größerer Geschwindigkeit als die DNA. Eine Aktivitätssteigerung zeigen die Pseudocholinesterase, die saure Phosphomonoesterase und die β-Glucuronidase (Rossiter, 83).

Kumamoto und Bourne (59) stellten nach Zerschneidung des Nervus ischiadicus zwischen dem achten und elften Tag nach der Operation sowohl in den Motorneuronen als auch in den Spinalganglionzellen der operierten Seite einen starken Abfall der Cytochromoxidase und der SDH, besonders in den peripheren Zonen fest. Nach dem elften Tag waren keine weiteren Veränderungen mehr zu beobachten. Ein exzentrischer Nucleus wurde in 36% aller Spinalganglionzellen gefunden. Im Spinalganglion betrug die Abnahme der SDH-Aktivität durchschnittlich 17% gegenüber dem Normalwert, bei der LDH war das Absinken nicht signifikant.

Im peripheren Nervensystem ist nach Aitken und Thomas (2) das Ausbleiben einer retrograden Faserdegeneration nach Durchtrennung eines Nerven die Regel: Der proximale Abschnitt bleibt erhalten. Vorübergehend schwellen die Ganglionzellen an und eine Chromatolyse wird sichtbar. Diese ist umgekehrt proportional dem Abstand der Axondurchtrennung vom Perikaryon. Wurde der Neurit nahe dem Ursprung durchtrennt, kann die Zelle zugrunde gehen. Ist die Schädigung nicht groß, erholt sich die Zelle (Bucher, 15).

Nach operativer Vereinigung des distalen, degenerierenden Axons mit dem proximalen Axonstumpf kann eine Regeneration und Reinnervation erfolgen. Allerdings tritt in der Folgezeit eine "einfache Atrophie", d. h. eine reversible meßbare Abnahme des Axon- und Markscheidendurchmessers ein (Peters, 71).

3. Phase:

In dieser Phase sind im distalen Teil des Neuriten nur noch Schwannsche Zellen zu sehen, die den Platz der degenerierenden Axone und der Myelinscheiden einnehmen. Sie dienen nach einer Verbindung mit den proximalen Nervenfasern diesen als Leitschiene. In dieser Phase fällt die Anzahl der Zellen, der Gehalt an DNA und RNA, an saurer Phosphomonoesterase und β-Glucuronidase ab (Rossiter, 83). Kommt kein Kontakt mit dem proximalen Stumpf zustande, so bildet sich eine Fibrose entlang dem Verlauf des distalen Nerven aus. Der periphere Stumpf ist nach vier Wochen durch bindegewebige bzw. Schwannsche Zellen organisiert (Kreutzberg, 58). Am proximalen Teil kann sich ein Amputationsneurom ausbilden, das aus wuchernden Schwannschen Zellen, auswachsenden Achsenzylindern und Bindegewebe besteht (Bucher, 15).

Zentrales Nervensystem:

Im ZNS bleibt, im Gegensatz zu verletzten Axonen in der Peripherie, eine Regeneration aus (Schlote, 90). Hier wird die Durchtrennung eines Axons von einer retrograden Degeneration gefolgt. Diese ist abhängig vom Alter des Tieres, Gattung und Art des betroffenen Kernes (Barron et al., 5, 8). Von allen Autoren, die die retrograden Faserdegenerationen im zentralen Nervensystem untersucht haben, wird übereinstimmend der langsame Zerfall und Abbau der Markscheiden erwähnt (Schlote, 90). In der Peripherie spielen sich diese Vorgänge innerhalb von Wochen ab, während sie im ZNS Monate dauern können. Untersuchungen von van Crevel und Verhaart (20) ergaben, daß die Geschwindigkeit der Faserdegeneration eine Funktion der Dicke der Fasern ist. Dicke Fasern degenerieren schneller als dünne. Cankovic (16) sah 45 Tage nach Durchtrennung des Nervus opticus einen um 1/4 verminderten Durchmesser gegenüber dem unverletzten Nerven.

Die transneuronale Degeneration wurde im zentralen Nervensystem am Rückenmark (Barron u. Tuncbay, 5), am Olfactorius- (Powell, 75; Heimer, 46), am Opticus- (Barron u. Oldershaw, 6) und am Hörsystem (Powell u. Mitarb., 76 und 77) untersucht.

Am Rückenmark erschwert die gegenseitige Verflechtung und die enge Nachbarschaft auf- und absteigender Bahnen eine eindeutige Auswertung entstandener Veränderungen. Young (100) stellte histochemisch bei bilateraler dorsaler L 7-Durchschneidung zwischen dem 68. und 144. Tag eine Aktivitätszunahme der DNAase in den Vorderhornzellen fest. Babayan (4) schädigte den Nervus ischiadicus bei Katzen sowohl chemisch als auch mechanisch und beobachtete mikroskopisch nicht näher differenzierte morphologische Veränderungen in den Kerngebieten de vorderen und hinteren Hypothalamus. Nach chemischer und mechanischer Schädigung waren die Veränderungen stärker als nach alleiniger chemischer Traumatisierung.

Auch lokale Schädigung des Gehirns wurde untersucht (David u. Brown, 21). Rubinstein und Klatzo (85) stellten nach örtlicher Kälteschädigung

histochemisch in dem ödematösen Gewebe innerhalb 12 Stunden einen Anstieg der GDH-Aktivität, in 24 Stunden auch einen Anstieg der LDH-, ICDH- und ∝-GPDH-Aktivität fest.

Angaben über Enzymaktivitäten im System Cochlea - Nucleus cochlearis unter den Bedingungen der transneuronalen Degeneration fanden wir in der Literatur nicht. Wir stellten unsere Ergebnisse deshalb bekannten Vergleichsdaten aus dem optischen System gegenüber. Es läßt sich mit dem Hörorgan vergleichen, da es genau wie dieses seine Afferenzen nur von einer Stelle erhält und über ein einheitliches, gut abgrenzbares Fasersystem zum Zentrum verfügt.

Wir diskutieren in diesem Zusammenhang die retrograden und transneuronalen Veränderungen. Auf die Beschreibung sonstiger am Opticussystem durchgeführter Versuche wie zum Beispiel ischämische Schädigung der Opticusfasern (Schlote, 90 und Metz, 64) und Sehrindenexstirpation (Barron u. Mitarb., 7, 8) wird nicht eingegangen.

Cankovic (16) und Brindley (14) beobachteten, daß jede Unterbrechung von Opticusfasern eine vollständige Degeneration der distalen und proximalen Nervenstümpfe nach sich zieht. Rodriguez (80) brannte mit einer glühenden Knopfsonde ein Auge bei Ratten aus und fand eine deutliche Verminderung im Durchmesser des Nervus opticus und starke Degenerationserscheinungen, wie Verklumpung der Nisslsubstanz und Kernpyknose im Corpus geniculatum laterale. Glees u. Mitarb. (29, 31) und Hayhow (45) beschrieben, daß die Synapsen am Corpus geniculatum laterale ebenfalls mit den Fasern zugrunde gehen. Metz (64) zeigte histochemisch, daß nach experimenteller Unterbrechung des distalen Nervus opticus und des Nervus ischiadicus gleichartige Veränderungen der sauren Phosphatase, als lysosomales und der SDH als mitochondriales Leitenzym auftraten: nach sechs Stunden trat eine Aktivitätszunahme der sauren Phosphatase, und später einsetzend der SDH auf, die nach 12 Stunden ein Maximum erreichte und sich bis zum sechsten Tag wieder normalisierte. Im proximalen Teil zeigte sich nach fünf Tagen im Nervus ischiadicus noch Aktivität,

während im Nervus opticus keine SDH- und saure Phosphataseaktivität nachzuweisen war.

Barron und Oldershaw (6) untersuchten histochemisch bei Katzen die retrograde und die transneuronale Degeneration im Opticussystem. Nach Entfernung eines Auges bei erwachsenen Tieren waren die ersten transneuronalen Veränderungen mikroskopisch 30 Tage nach der Operation zu sehen, laminäre retrograde Veränderungen schon nach 14 Tagen. Bei jungen Tieren stellten diese Autoren transneuronale Veränderungen schon nach einer Woche fest. Kupfer u. Mitarb. (60, 61) untersuchten histochemisch und cytochemisch bei Katzen nach einseitiger Augenentfernung das Corpus geniculatum laterale. Bei erwachsenen Tieren zeigten ihre Untersuchungen das erste Auftreten einer Atrophie nach 63 Tagen. In den folgenden Tagen erreichte diese ein Maximum von 30%. Bei fünf Wochen alten Katzen prägte sich die transneuronale Atrophie in den betroffenen Laminae schneller und stärker aus. Gleichzeitig war histochemisch ein Absinken der Aktivität von NADP, NAD, Cholinesterase und Glucose-6-phosphatdehydrogenase, SDH und LDH, verglichen mit den intakten Laminae, festzustellen.

Cook u. Mitarb. (19), die die transneuronalen Veränderungen im Corpus geniculatum laterale untersuchten, fanden eine sehr langsame, mäßig starke Atrophie: die Zytoplasmamasse war nach dem zweiten Monat um 25% vermindert. Nach dem 63. Tag war die Zellatrophie keiner starken Änderung mehr unterworfen, und hatte damit einen stabilen Zustand erreicht. Zytoplasma, Nucleus, Nucleolus und Tigroidsubstanz waren reduziert. Acht bis zehn Monate später erschienen Vakuolen im restlichen Zytoplasma. Die Verminderung der Tigroidsubstanz, des Nucleus- und Nucleolusvolumens ist nach Hyden (49) durch eine Herabsetzung des Nucleinsäuren- und Nucleoproteinsäurenmetabolismus bedingt.

Bei einem Mann ergaben quantitative Untersuchungen vom Corpus geniculatum laterale, 36 Jahre nach dem Verlust eines Auges, eine

Atrophie in den, von dem fehlenden Auge, innervierten Laminae. Großzellige Laminae zeigten eine Verminderung der Zellgröße um 30 bis 35% (Goldby, 33). Der Autor weist darauf hin, daß großzellige Laminae nach einer Resektion des betreffenden Nerven weniger alteriert werden. In normalzelligen Laminae ergaben sich Zellverkleinerungen bis zu 52%. Nach Goldby soll der Grund, daß bei Tieren dieses hohe Ausmaß einer Atrophie nie erreicht wurde, die kurze Versuchsdauer sein. Er schränkt jedoch ein, daß dies keine voll befriedigende Erklärung sei, da manche Zellen kaum, andere dagegen umso stärkere Veränderungen zeigen.

Nucleus cochlearis

Der Nucleus cochlearis ist der erste Hirnnervenkern der zentralen Hörbahn. Von der Umwelt aus gelangen Schallwellen über das Antransportorgan Mittelohr und Innenohr zu den Sinneszellen. Diese transformieren mechanische Vorgänge in Nervenimpulse. Von den Sinneszellen läuft die Erregungsleitung über das bipolare Ganglion spirale (Thomsen, 96; Kellerhals u. Mitarb., 55) in der Cochlea zum ersten Hirnnervenkerngebiet, also zu den Nuclei cochleares anterior und posterior. Im vorderen Kern werden eine größere Anzahl erster Neurone als im hinteren Kern auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Nuclei sind in mehrere Zellgruppen unterteilt, die aus verschiedenen Zelltypen bestehen und unterschiedliche Arten von Synapsen besitzen (Pirsig, 72; Harrison u. Mitarb., 43).

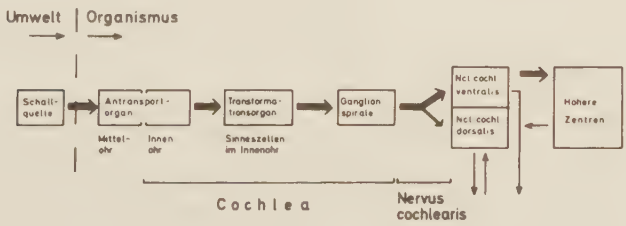

Abb. 4 (nach Galambos aus Keidel, 52)

Nach dieser ersten Schaltstufe verzweigt sich die Hörbahn im zentralen Nervensystem in zum Teil noch nicht vollständig aufgeklärte Einzelkomplexe.

Histologisch wurde von Powell und Erulkar (77) nach Zerstörung der Cochlea der Nucleus cochlearis anterior erst nach 60 Tagen eindeutig verkleinert gefunden, wobei alle Bestandteile gleichermaßen betroffen waren. Die Zellen erschienen dichter und geschrumpft. Die Autoren sprechen von einer Flächenschrumpfung des Nucleus cochlearis anterior um 20 bis 35% gegenüber der normalen Fläche. Die Nucleus- und Nucleolusfläche nahmen 10 bis 25% bzw. 10 bis 15% ab. Das Volumen des Nucleus cochlearis anterior war auf der operierten Seite um 34, 3% gesunken. Bei unseren Untersuchungen war ein Durchschnittsgewichtverlust von 9% im Nucleus cochlearis anterior und eine durchschnittliche Zunahme von 9% im Nucleus cochlearis posterior zu verzeichnen.

Powell und Erulkar (77) verglichen den Zeitablauf und den Degenerationsgrad ihrer quantitativen Studien am Nucleus cochlearis mit den am Corpus geniculatum laterale beschriebenen Veränderungen und fanden einen ähnlichen Verlauf transneuronaler Degeneration bei derselben Tierart.

Nach den Angaben dieser Autoren ist die Größe der Nuclei direkt proportional der Anzahl der afferenten Fasern. Das gilt nach ihrer Ansicht auch für die Degeneration eines Nucleus. Nicht geklärt wird, weshalb nach vollständiger Degeneration der Cochlea nur eine mäßige Atrophie eintritt. Bei von uns angefertigten feingeweblichen Schnitten durch den Hirnstamm in Höhe der Cochleariskerne erkannte man ohne weitere Spezialfärbung keine sichere Seitendifferenz an den Versuchstieren (Abb. 5).

In histologischen Untersuchungen über die transneuronale Degeneration im Cochlearissystem der Katze konnten Powell und Mitarbeiter (77) selbst nach 359 Tagen nach Zerstörung der Cochlea keine sicheren Aussagen über degenerative Prozesse im Nucleus cochlearis posterior machen.

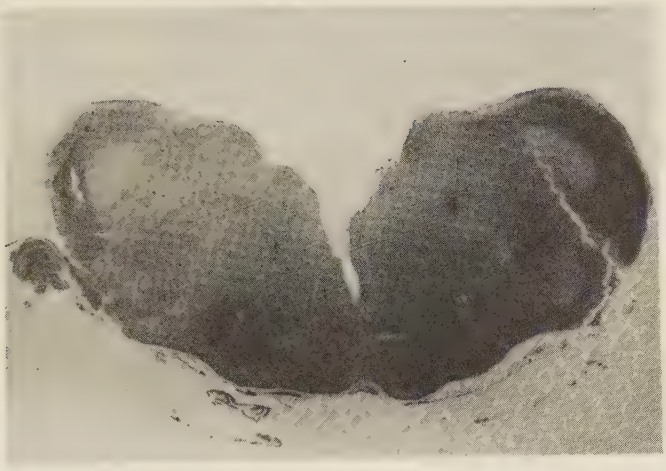

Abb. 5

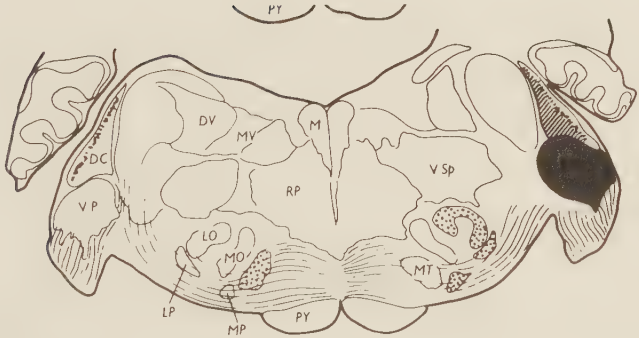

Abb. 6 (nach Powell und Erulkar, 77)

schwarz	=	zelluläre Schrumpfung und Gliose
gestreift	-	Gliose ohne nennenswerte Veränderungen
DC	=	Nucleus cochlearis dorsalis
VP	-	Nucleus cochlearis anterior

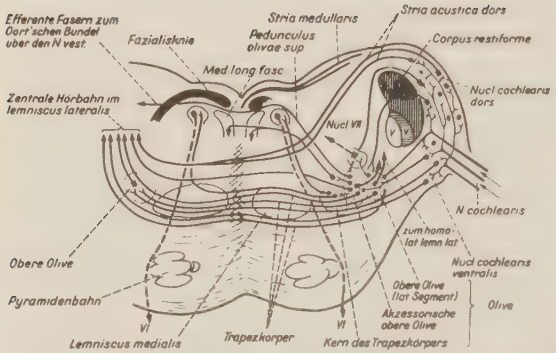

Abb. 1. Zentrale Verbindungen des Nucleus cochlearis (nach RASMUSSEN[132]). Schematischer Querschnitt in Höhe des unteren Abschnittes der Brücke.

Abb. 7 (aus HNO-Heilkunde, 9)

Sie stellten lediglich eine Gliose ohne Schrumpfung für den hinteren Nucleus fest, während sie für den vorderen Cochleariskern eine zelluläre Schrumpfung und Gliose mit einer Verminderung seiner Fläche im histologischen Schnitt um 20% beschrieben. Entsprechende Befunde wurden von Kupfer und Palmer (61) und ebenso von Cook u. Mitarb. (19) am Corpus geniculatum laterale, also im optischen System erhoben.

Die Beurteilung, einer auf Grund fehlender Stimulation von der Cochlea erzeugten Atrophie in den Nuclei cochleares anterior und posterior, erfordert die Berücksichtigung der auch vorhandenen efferenten Bahnen, da diese bei einer unilateralen Zerstörung der Cochlea nicht oder nur zum Teil mitbetroffen werden.

Rasmussen gab bereits 1946 (78) eine Beschreibung für anatomisch gekreuzte efferente Fasern. Diese verlaufen von der kontralateralen Seite zur homolateralen Cochlea. Smith und Rasmussen (92) durchschnitten bei Chinchillas die homolateralen und anatomisch kontralateralen efferenten Bahnen des olivo-cochleären Nervenbündels zu einem Ohr und

untersuchten 2 bis 35 Tage nach der Operation die Degenerationserscheinungen in den Nervenendigungen an den äußeren Haarzellen der Cochlea. Nach zwei Tagen waren feine Filamente in den proximalen Teilen der Endigungen nachweisbar, eine Woche später zeigten einige Endigungen Schwellung der Mitochondrien und eine Auflösung der Plasmamembran, während andere keine Veränderungen aufwiesen. Die Autoren folgerten daraus, daß sich im gleichen Nerven verschiedene degenerative Vorgänge abspielen können.

Fex (24) untersuchte 1962 elektrophysiologisch die efferenten Fasern und deutete sie als Teile eines geschlossenen Feedbacksystems (Innenohr - Nucleus cochlearis - kontralaterale oliva superior - gekreuzte efferente Fasern zum Ohr zurück).

Pfalz (73) beschrieb deren Wirkung als rein inhibitorisch. Gacek u. Mitarb. (28) bestätigten histologisch den seit Rasmussen bekannten Verlauf der efferenten Fasern und fanden nach zentraler Durchschneidung in der Zeit nach dem 19. bis zum 48. Tag nach dem Eingriff keine AChE-Aktivität in den degenerierenden Fasern mehr.

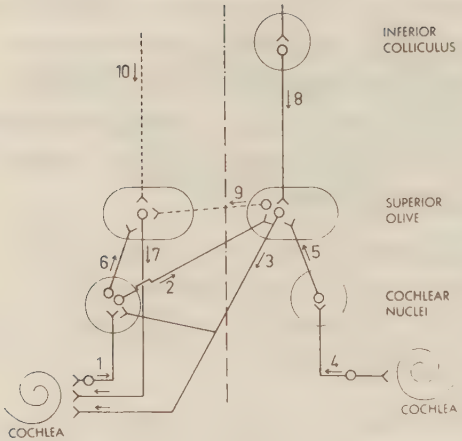

Abb. 8: Modell des Feedbacksystems nach Fex (24)

1	=	afferente Fasern (Ganglion spirale)
2	=	Verbindung zwischen ipsilateralen Nucleus cochlearis zur kontralateralen Oliva superior
3	=	efferente gekreuzte Fasern von der kontralateralen Oliva superior zur ipsilateralen Cochlea
1-2-3	=	geschlossenes Feedbacksystem, das von der kontralateralen Seite beeinflußt werden kann.

Die wichtigsten efferenten Fasersysteme sind (Pfalz, 73):

1. die Verbindung vom Colliculus inferior und vom Nucleus lemniscus lateralis zu den beiden Nuclei cochleares posteriores und
2. das Rasmussen`sche Faserbündel von der Oliva superior zur kontralateralen Cochlea.

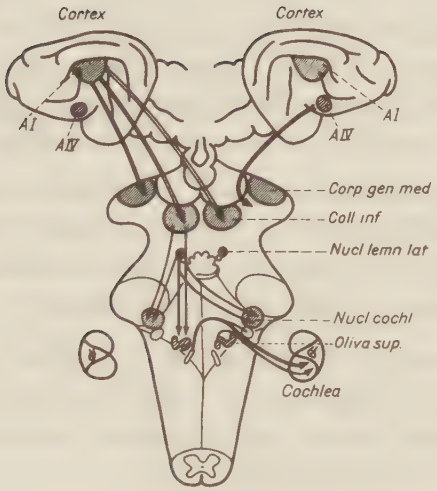

Abb. 9 (nach Rasmussen, 78)

Pfalz (73) konnte in seinen Untersuchungen zeigen, daß nach Beschallung des kontralateralen Ohres eine Zunahme der Spontanrate der Hemmungsfasern auftritt. Der Wirkungsmechanismus der inhibitorischen efferenten Fasern entspricht der Erregungsleitung afferenter Bahnen (Keidel, 54). Bei unseren enzymatischen Untersuchungen des hinteren Cochleariskern ergaben sich für fast alle Enzyme, mit Ausnahme der IDH, geringere prozentuale Aktivitätsverminderungen, als im vorderen Hörnervenkern. Ob hier eine Beziehung zwischen bevorzugter efferenter Innervation des Nucleus cochlearis posterior und der verminderten Enzymaktivitätsänderung besteht, kann nicht eindeutig beurteilt werden.

Die Analyse der Enzymaktivitäten in den Cochleariskernen wurde durch die Tatsache erschwert, daß beim Meerschweinchen nur geringe Ge-

websvolumina gewonnen werden können. Deshalb wurden Ergebnisse von Helms und Hildmann (47, 48) herangezogen, die bei vergleichenden Untersuchungen, für die Enzyme LDH und MDH, in den Nuclei cochleares anterior und posterior, für die Großhirnrinde und die Kleinhirnrinde, mit unterschiedlichen Gewebsvolumina, 3 mg bzw. 30 mg, nachweisen konnten, daß keine meßtechnisch bedingten Fehler durch unterschiedliche Gewebsvolumina in unserem Testsystem auftreten.

Eine einseitige Zerstörung der Cochlea und Aufarbeitung der rechten und linken Cochleariskerne etwa 3 1/2 Monate später, ergab für die geschädigte Seite, im Vergleich zur nicht operierten Seite, folgende Änderung in den Aktivitäten der analysierten Enzyme:

Die Glucose-6-phosphatdehydrogenase, ein Enzym des Pentosephosphatcyclus, das in den Glucoseabbau zu Pentosen eingreift, war weder im Nucleus cochlearis anterior noch im Nucleus cochlearis posterior sicher in seiner Aktivität vermindert.

Die Enzyme Enolase und LDH, die in den Abbau der Glucose zum Zitronensäurecyclus hin eingeschaltet sind und damit zur Energiegewinnung beitragen, zeigten in beiden Kernen eine signifikante Aktivitätsverminderung. Rückschlüsse auf den Substratumsatz innerhalb des Embden-Meyerhof-Weges sind aber nur bedingt möglich, da die Enolase sowohl in den Glucoseabbauweg als auch in die Gluconeogenese eingeschaltet ist.

Im Zitronensäurecyclus, einem Stoffwechselbereich, der ebenfalls vorwiegend der Energiegewinnung zuzuordnen ist, da aus ihm Wasserstoff für die Atmungskette geliefert wird, fanden wir in beiden Kernen eine Verminderung der Malatdehydrogenase. Die Isocitratdehydrogenase zeigte im hinteren Kern ein signifikantes Absinken, während im vorderen Kern im Rahmen unserer Untersuchungen ein statistisch gesicherter Unterschied nicht festzustellen war.

Die Analyse der Transaminasen GOT und GPT, Enzymen des Aminosäurestoffwechsel, zeigte ebenfalls in beiden Kernen eine Aktivitäts-

abnahme. Allerdings lag das Absinken der GPT im Nucleus cochlearis posterior nicht mehr im Bereich statistischer Signifikanz ($p = 0,14$).

Diese enzymatischen Veränderungen in den Cochleariskernen nach Zerstörung der Cochlea deuten daraufhin, daß die transneuronale Atrophie mit einer erheblichen Minderung des Energiestoffwechsels verbunden ist. Dieses Ergebnis bestätigt die bisher bekannten morphologischen Befunde.

V. Zusammenfassung

An Meerschweinchen wurde nach Zerstörung des Innenohres einer Seite der zugehörige Nucleus cochlearis biochemisch untersucht. Die kontralaterale Seite diente jeweils als Kontrolle. Bestimmt wurde die Aktivität folgender Enzyme: Glucose-6-phosphatdehydrogenase, Enolase, Lactatdehydrogenase, Malatdehydrogenase, Isocitratdehydrogenase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Oxalat-Transaminase. Die Analysen erfolgten 56 - 112 Tage nach der Cochleazerstörung. Die Enzymaktivität sank im Nucleus cochlearis anterior nach Zerstörung der Cochlea bei den Enzymen Enolase, LDH, MDH, GOT und GPT signifikant ($p < 0,05$) ab, im Nucleus cochlearis posterior zeigte sich eine Aktivitätsminderung bei den Enzymen Enolase, LDH, MDH, ICDH und GOT ($p < 0,05$).

Für das Enzym G-6-PDH konnte in beiden Nuclei keine signifikante Veränderung festgestellt werden. Ähnliche, nicht signifikante Veränderungen waren im Nucleus cochlearis anterior bei der ICDH und im Nucleus cochlearis posterior für die GPT festzustellen. Das Durchschnittsgewicht der Nuclei cochleares anteriores sank auf der operierten Seite um 9 Prozent, bei den Nuclei cochleares posteriores war eine Zunahme um 9 Prozent zu verzeichnen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation weisen darauf hin, daß die transneuronale Atrophie in der Hörbahn im Nucleus cochlearis mit einer erheblichen Minderung des Energiestoffwechsels verbunden ist.

VI. Literaturverzeichnis

1 Aebi, H. Einführung in die praktische Biochemie. Akad. Verlagsgesellschaft Frankf. /Main 1965

2 Aitken, I. T. and Thomas, P. K.: Retrograde changes in fibre size following nerve section. J. Anat. (Lond.) 96, 121-131, 1962

3 Altman, J. Macromolecules and Behavior, edited by Gaito, J. North - Holland, publishing company, Amsterdam 1966

4 Babayan, S. A. Changes in hypothalamic nuclei during development of neural distrophy. Byull. Eksper. Biol. Med. 61/2, 102-105, 1966

5 Barron, K. D. and Tuncbay, T. O.: Phosphatase in Cuneate Nuclei after brachial Plexectomy. Arch. Neurol. 7, 203-210, 1962

6 Barron, K. D. and Oldershaw, I. B.: Cytochemistry of lateral geniculate body: transneuronal and retrograde neuronal degeneration (Abstract) Neurology 15, 289, 1965

7 Barron, K. D., Doolin, P. F. and Oldershaw, J. B.: Cytochemistry and fine structure of retrograde Neuronal Degeneration. J. neuropath. and exp. neurology 25, 135-136, 1966

8 Barron, K. D., Oldershaw, J. B. and Bernsohn, J.: Hydrolase cytochemistry of retrograde neuronal degeneration in Feline lateral geniculate body. With observations on the identification of multiple forms of neural hydrolases having overlapping substrate affinities. J. neuropath. exp. neurol. 25/3, 443-478, 1966

9 Berendes, J., Link, R. und Zöllner, F.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Band III: Ohr, Stuttgart, Thieme Verlag 1965

10 Beresford, W. A. A discussion on retrograde changes in nerve fibres. Progress in Brain Res. 14, 33-56, 1965

11 Bergmeyer, H. U. Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Auflage, Band 1, Verlag Chemie Weinheim / Bergstr. 1970

12 Bernstein, I. M. and Schuknecht, H. F.: Lesions of the apical region of the cochlea.
J. Laryng. and Otology 81/1, 1-26, 1967

13 Blümcke, S. and Rode, J.: Axoplasmic atterations in the proximal and distal stumps of transsected nerves.
Acta neuropath. (Berl.) 7, 44-61, 1967

14 Brindley, G. S. and Hamasaki, D. I.: Absence of early degeneration of fibres of the orbital part of the cats optic after transsection of the intracranial part.
J. Physiol. (Lond.) 159, 88, 1961

15 Bucher, O. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern, 5. Auflage 1967

16 Cankovic, J. G. Contribution of the study of regenerative - degenerative qualities of the fasciculi optici in mammals under experimental conditions.
Acta anatomica 70, 117-123, 1968

17 Clarke, W. E. L. A morphological study of the lateral geniculate body.
Brit. J. Ophthal. 16, 246-284, 1932

18 Cole, M. Retrograde degeneration of the axon and soma in the nervous system, in: The structure and function of nervous tissue edited by Bourne, G. H.
Academic Press, 269-300, 1968

19 Cook, W. H., Walker, J. H. and Barr, M. L.: A cytological study of transneuronal atrophy in the cat and rabbit.
J. comp. neurol. 94, 267-283, 1951

20 v. Crevel, H. and Verhaart, W. J. C.: The rate of secondary degeneration in the central nervous system. II. The optic nerve of the cat.
J. Anat. (Lond.) 97, 451-463, 1963

21 David, G. B. and Brown, A. W.: Degeneration in the Central Nervous System: a histochemical and autoradiographic study, in: Chemical pathology of the nervous system, edited by Folch-Pi J. Proceedings of the 3rd internat. neurochemical Symposium Strasbourg 1958
Pergamon Press, Oxford - London 1961

22 Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, 1968

23 Feldman, M. L. and Harrison, J. M.: The projection of the acoustic nerve to the ventral cochlear nucleus of the rat.
J. comp. neurol. 137, 267-294, 1969

24 Fex, Jürgen Auditory activity in centrifugal and centripedal cochlear fibres in cat. A study of a feedback system.
Acta physiologica scand. suppl. 189, 7-67, 1962

25 Fischer, J. and Malik, V.: A histochemical study on the effect of transsection of the facialis nerve on the picture of glycerophosphate, lactate, succinate, malate and glutamate dehydrogenasen in the cells of the facil nucleus.
Acta histochemica (Jena) 19, 369-376, Dez. 1964

26 Flumerfelt, B. A. and Lewis, P. R.: Changes in the hypoglossal nucleus following axotomy.
J. anat. 104, 578/579, 1969

27 Friede, R. L. and Knoller, M.: Lactate dehydrogenase isoencymes in transsected nerves.
J. neurochemistry Vol. 11, 537-540, 1964

28 Gacek, R. R., Nomura, Y and Balogh, K.: Acetylcholinesterase activity in the efferent fibres of the stato - acoustic nerve.
Acta oto - laryngologica 59/6, 541-553, 1965

29 Glees, P. The termination of the optic fibres in the lateral geniculate body of the cat.
J. anat. 75, 434-440, 1941

30 Glees, P. and Neuhoff, V.: Preparing the lateral geniculate body for various methods assessing transsynaptic atrophy.
J. physiol. 191, 96, 1967

31 Glees, P. and Le Gros Clark, W. E.: The termination of optic fibers in the lateral geniculate body of the monkey.
J. anat. 75, 295-308, 1941

32 Glees, P., Mellner, K. and Eschner, J.: Terminal degeneration in the lateral geniculate body of the monkey; an elektro-mikroskop study
Zeitschrift für Zellforschung und mikroskop. Anatomie 71, 29-40, 1966

33 Goldby, F. A note on transneuronal atrophy in the human lateral geniculate body. J. neurol. neurosurg. psychiat. 20, 202-207, 1957

34 Greengard, P. and Straub, R.: Effect of frequency of electrical stimulation on the concentration of intermediary metabolites in mammalian nonmyelinated fibers. J. Physiol. 148, 353-361, 1959

35 Hallen, O. and Hamberger, A.: Quantitative encymatic changes in neurons and glia of the lateral vestibular nucleus during central compensation after unilateral vestibular neurotomy. Acta oto - laryng. 58, 183-190, 1964

36 Hallen, O. and Hamberger, A. and Jarlstedt, J.: Effect of localized cerebellar lesions on the succinoxidase activity of deiters giant cells in rabbit sujelted to unilateral vestibular neurotomy. Acta oto - laryng. 63, 87-92, 1967

37 Hallmann, L. Klinische Chemie und Mikroskopie, 10. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1966

38 Hamberger, C. A. and Hydén, H.: Cytochemical changes in the cochlear ganglion caused by acoustic stimulation and trauma. Acta oto - laryng. suppl. 61, 1-90, 1945

39 Hamberger, A. and Sjöstrand, J.: Respiratory enzyme activities in neurons and glial cells of the hypoglossal nucleus during nerve regeneration. Acta physiol. Scand. 67/1, 76-88, 1966

40 Hammer, G. A quantitative cytochemical study of shock wave effects on spiral ganglion cells. Acta oto - laryngol. 127, 52-57, 1956

41 Hanefeldt, F. Histochemical examinations in experimental section of nerves. Naturwissenschaften 52/21 (I), 592-593, 1965

42 Harkonen, M. Carboxylic esterases, oxid. enzymes and catecholamines in the superior cervical ganglion of the pre- and postganglionic nerve division. Acta physiol. scand. suppl. 237, 1-94, Vol 63, 1964

43 Harrison, J. M. and Warr, W. B.: A study of the cochlear nuclei and ascending auditory-pathways of the medulla.
J. comp. neurol. 119, 341-352, 1962

44 Haseloff, O. W. und Hoffmann, H.-J.: Kleines Lehrbuch der Statistik, Walter de Gruyter u. Co., 4. Auflage, Berlin 1970

45 Hayhow, W. R. Experimental degeneration of the optic axons in the lateral geniculate body of the cat.
Acta anat. 37, 281-298, 1959

46 Heimer, L. Pathways in the brain
Scientific american, 48-60, July 1971

47 Helms, J. und Hildmann, H.: 7. Workshop on Inner Ear Biology, Stockholm 1970, Enzymaktivitäten im Nucleus cochlearis in Abhängigkeit von der Funktion der Cochlea.

48 Helms, J. und Hildmann, H.: 8. Workshop on Inner Ear Biology, Venedig, 1971: Enzymaktivitäten im Nucleus cochlearis bei unterschiedlichen Funktionszuständen der Cochlea.

49 Hydén, H. Protein metabolismus in the nerve cell during growth and function.
Acta physiol. scand. 6, suppl. 17, 1-163, 1943

50 Hydén, H. Biochemical changes in glial cells and nerve cells at varying activity.
Proceedings of the IV. Inter. congreß of biochemistry Vol. III, Vienna 1958, 64-89

51 Hydén, H. and Lange, P.: Differences in the metabolism of oligodendroglia and nerve cells in vestibular area. Regional neurochemistry. IV Neurochemical Symposium 1961, 190-199

52 Keidel, W. D. Grundprinzipien der akustischen und taktilen Informationsverarbeitung.
Ergebnisse der Biologie XXIV, 213-246, 1961

53 Keidel, W. D. Anatomie und Elektrophysiologie der zentralen akustischen Bahnen in HNO-Heilkunde Bd. III, Teil 3, S. 2013-2098, Thieme-Verlag, Stuttgart

54 Keidel, W. D. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
1. Aufl. 1967, Thieme-Verlag, Stuttgart

55 Kellerhals, B., Engström, H. und Ades, H. W.: Die Morphologie des Ganglion spirale cochleae.
Acta oto - laryngologica suppl. 226, 1-78, 1966

56 Kimura, R. and Wersäll, J.: Termination of the olivocochlear bundle in relation to the outer hair cells of the organ of corti in guinea pig.
Acta oto - laryngologica 55, 11-32, 1962

57 Kreutzberg, G. Lokalisierter Oxydoreduktasenanstieg bei der Wallerschen Degeneration des peripheren Nerven.
Die Naturwissenschaften, 50, S. 96, 1963

58 Kreutzberg, K. Das Verhalten oxydativer Enzyme im peripheren Nerven bei der sekundären Degeneration.
Arch. Psychiat. Neurol. 206, 281-292, 1964

59 Kumamoto, T. and Bourne, G. H.: Experimental studies on the oxidative enzymes and hydrolytic enzymes in spinal neuron. A histochemical and biochemical investigation of the spinal ganglion and the spinal cord following sciatic neurotomy.
Acta anat. (Basel) 55/3, 255-277, 1963

60. Kupfer, C. Changes of dehydrogenase activity during transneuronal atrophy.
Nature 200, 80-81, Okt. 1963

61 Kupfer, C. and Palmer, P.: Lateral geniculate nucleus - histological and cytochemical changes following afferent denervation and visual deprivation.
Experimental neurology 9, 400-409, 1964

62 Lowry, O. H., Passonneau, J. V., Hasselberger, F. X. and Schulz, D. W.: Effect of Ischemia on known substrates and cofaktors of the glycolytic pathway in brain
J. biological chemistry 239, 18-30, 1964

63 Lowry, O. H. and Passoneau, I. V.: The relationships between substrates and enzymes of glycolysis in brain
J. biochemical chemistry 239, 31-41, 1964

64 Metz, E. Enzymhistochemische Untersuchungen am Nervus opticus nach experimentellen Läsionen.
Arch. Psychiat. Z. f. d. ges. Neurol. 210, 420-436, 1968

65 Miledi, R. and Slater, R.: On the degeneration of rat neuromuscular junctions after nerve section. The Journal of Physiol. 207, 507-523, 1970

66 Minkowski, M. Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Großhirnrinde und der Netzhaut zu den primären optischen Zentren, besonders zum Corpus geniculatum externum (Dissertation). Aus d. Hirnanat. Inst. Zürich, 104 S., 1913

67 Muralt, v. A. und Schulthess, G.: Über den Acetylcholingehalt des peripheren Nerven während der Degeneration. Helv. Physiologica Acta 2, 435-443, 1944

68 Quastel, J. H. Carbohydrate Metabolism in the Nervous System, in: The structure and function of nervous tissue, edited by Bourne, G. H. Vol. III, Biochemistry and Disease

69 Packer, A. D. An experimental investigation of the visual system in the phalanger, trichosurus vulpecula. J. anat. 75, 309-329, 1941

70 Penmann, J. and Smith, M. C.: Degeneration of the primary and secondary sensory neurons after trigeminal injection. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13, 36-46, 1950

71 Peters, Gerd Klinische Neuropathologie, 2. Aufl., 1970 Thieme-Verlag, Stuttgart

72 Pirsig, W. Subdivisions, cell morphologie and synaptic endings in the ventral cochlear nucleus in the guinea pig. Arch. Klin. Exp. Ohr, Nasen, Kehlkopf Heilk. 192/4, 333-350, 1968

73 Pfalz, R. The function of the centrifugal auditory pathways. H. N. O. (Berl.) 11/1, 3-6, 1963

74 Potter, V. R. Studies on the mechanism of hydrogen transport in animal tissue. J. biol. chem. 141, 775-787, 1941

75 Powell, T. P. S. Transneuronal cell degeneration in the olfactory bulb shown by the Golgi method Nature 215, 425-427, 1967

76 Powell, T. P. S. and Cowan, W. M.: An experimental study of the projection of the cochlea. J. anat. 96, 269-284, 1962

77 Powell, T. P. S. and Erulkar, S. D.: Transneuronal cell degeneration in the auditory relay nuclei of the cat.
J. anat. 96, 249-268, 1962

78 Rasmussen, G. L. Further observation of the efferent cochlear bundle.
J. comp. neurol. 99, 61-74, 1953

79 Rauch, S. Biochemie des Hörorgan
Thieme Verlag Stuttgart, 1964

80 Rodriguez, S. On transneuronal degeneration of the optic centers of the rat.
Anat. Anzeiger 120, 187-197, 1967

81 Rössner, Walter Stereotaktischer Hirnatlas vom Meerschweinchen.
Pallas-Verlag München, 1965

82 Rossi, G. and Cortesina, G.: Acetylcholinesterase activity in the efferent cochlear fibres after destruction of the organ of Corti and afferent fibres.
Acta oto - laryng. 61/6, 448-494, 1966

83 Rossiter, R. J. The chemistry of Wallerian degeneration in: Chemical pathology of the nervous system. Proceedings of the 3rd intern. neurochemical Symposium. Strasbourg 1958, edited by Folch - Pi Pergamon Press, Oxford 1961

84 Ruben, R. J., Hudson, W. and Chiong, A.: Anatomical and physiological effects of chronic section of the VIII. nerve in cat.
Acta oto - laryng. 55/5+6, 473-484, 1962

85 Rubinstein, L. J. and Klatzo, I.: Histochemical observation on oxidative enzyme activity of glial cells in a local brain injury.
J. neuropath. and exp. neurol. 21, 116-132, 1962

86 Sachs, L. Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag, 1968

87 Sando, J. The anatomical interrelationsship of the cochlear nerve fibers.
Acta oto - laryngol. 59, 417-436, 1965

88 Sans, A., Raymond, J. et Marty, R.: Cytologie experimentale des neurons du ganglion de Scarpa, consecutive a la section de leurs axons.
Comptes rendue Acad. Sc. 268, 543-545, Dez. 1969

89 Schlote, W. Die läsionbedingten primär-retrograden Veränderungen der Axone zentraler Nervenfasern im elektronenmikroskopischen Bild. Acta neuropath. (Berl.) 4, 138-157, 1964

90 Schlote, W. Optic nerve and exp. trauma. Cytologie and cytopathologie of a central myelinated nerve fiber system. Monogram neurol. Psychiatr. Berlin 131, 1-156, 1970

91 Schoffeniels, E. Key Enzyme Systems in nervous tissue in: the strucure and function of nervous tissue edited by Bourne, G. H., Vol. III Biochemistry and Disease.

92 Smith, C. A. and Rasmussen, G. L.: Degeneration in the efferent nerve endings in the cochlea after axonal section. J. cell. biol. 26/1, 63-77, 1965

93 Söderholm, U. Histochemical localization of esterases phosphatases and tetrazolium reductases in the motor neurons of the spinal cord of the rat and the effect of nerve division. Acta physiol. scand. 65, suppl. 265, 1-60, 1965

94 Spector, R. G. Selective changes in dehydrogenase enzymes and pyridine nucleotides in rat brain in anoxic ischaemic encephalopathy. The british journal of exp. path. 44, 312-316, 1963

95 Stewart, M. A., Passoneau, J. V. and Lowry, O. H.: Substrate changes in peripheral nerve during ischaemia and Wallerian degeneration. J. Neurochem. 12, 719-727, 1965

96 Thomsen, E. The ultrastructure of the spiral ganglion in the guinea pig. Acta oto - laryng. suppl. 224, 442-448, 1966

97 Waerden, van der, B. L.: Mathematische Statistik, Band 87, Springer-Verlag, 2. Aufl., 1965

98 Warr, W. B. Fiber degeneration following lesions in the anterior ventral cochlear nucleus of the cat. Exp. neurol. 14, 453-474, Apr. 1966

99 Warr, W. B. Fiber degeneration following lesions in the postero-ventral cochlear nucleus of the cat.
Exper. neurol. 23, 140-155, Jan. 1969

100 Young, I. J. Morphological and histochemical studies of partially and totally deafferented spinal cord segments.
Exp. neurol. 14/2, 238-248, 1966

101 Zimny, R. Changes in the ganglionic cells of the 12 th cranial nerve after transection of the hypoglossal.
Folia morph. (Warsz.) 26, 487-497, 1967

D A N K

Herrn Prof. Dr. D. Plester danke ich für die freundliche Überlassung dieser Arbeit.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. J. Helms für seine hilfreiche theoretische und praktische Unterstützung aussprechen.

Fräulein Gehring danke ich für die schnelle Reproduktion meiner Bilder.

Danken möchte ich auch meiner Frau Regine, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, meine Versuche und Testungen, in einem vom Klinikbetrieb beanspruchten Labor, durchzuführen.

Lebenslauf

Am 22. November 1946 wurde ich, Dieter Haack, als Sohn des Arztes Dr. med. Kurt Haack, Facharzt für Chirurgie und seiner Ehefrau Käte, geb. Bohlen in Würzburg geboren.

Von 1953 - 1955 besuchte ich in Göppingen und von 1955 - 1957 in Stuttgart die Volksschule. Anschließend kam ich auf das Karlgymnasium in Stuttgart, an dem ich am 5. Oktober 1966 das Abitur bestand.

Vom 10. Oktober 1966 bis zum 30. September 1967 leistete ich meinen Wehrdienst bei einer Sanitätseinheit ab.

Im Sommersemester 1968 begann ich an der Eberhard-Karls- Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin. Dort legte ich 1969 das Vorphysikum, 1970 das Physikum und am 30.Januar 1974 das medizinische Staatsexamen ab.